

Sinapse[®]

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia

SUPL 1 | Volume 8 | Nº2 | Novembro de 2008

EADC (European Alzheimer Disease Consortium) Recommendations for future Alzheimer Disease Research in Europe

Recomendações para o Tratamento do AVC Isquémico e do Acidente Isquémico Transitório 2008

Recomendações para o diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer e de outras doenças associadas a demência: orientações da EFNS

Recomendações aos Júris das Provas de Avaliação Final do Internato de Neurologia

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Direcção

Presidente

Isabel Pavão Martins (Lisboa)

Vice-Presidentes

Elsa Parreira (Amadora)

Pedro Nunes Vicente (Coimbra)

José Vale dos Santos (Lisboa)

Tesoureira

Isabel Luzeiro (Coimbra)

Mesa da Assembleia Geral

Presidente

Orlando Leitão (Lisboa)

Secretários

António Leite Carneiro (Lisboa)

Assunção Tuna (Porto)

Conselho Fiscal

Presidente

José Barros (Porto)

Vogais

Élia Baeta (Viana do Castelo)

Filipa Falcão (Lisboa)

Sinapse®

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia

Órgão oficial de: Sociedade Portuguesa de Neurologia; Liga Portuguesa Contra a Epilepsia; Sociedade Portuguesa de Cefaleias; Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares; Sociedade Portuguesa de Neuropatologia.

Versão electrónica: www.spneurologia.org

Indexada nas bases bibliográficas: EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier), SCOPUS (Elsevier), www.indexrmp.com

Administração

Isabel Pavão Martins

Elsa Parreira

Isabel Luzeiro

Secretariado

Sónia Barroso

Ficha Editorial

Director

Alexandre de Mendonça (Lisboa)

Conselho Editorial

Cristina Januário (Coimbra)

Francisco Pinto (Lisboa)

Isabel Santana (Coimbra)

João de Sá (Lisboa)

José Pimentel (Lisboa)

Mamede de Carvalho (Lisboa)

Patrícia Canhão (Lisboa)

Conselho Científico

Alexandre Castro Caldas (Lisboa)

António Bastos Lima (Porto)

António Freire Gonçalves (Coimbra)

Luis Cunha (Coimbra)

José Ferro (Lisboa)

Paula Coutinho (Santa Maria da Feira)

Teresa Paiva (Lisboa)

Sinapse®

Rua da Misericórdia, n.º 76,

Gabinete 404,

1200-273 LISBOA, Portugal

Tel./Fax: +351 213 210 112 | Tm.: +351 938 149 887

Correio electrónico: spn.edi@spneurologia.org

Design: Isabel Monteiro, Next Color - Sol. Digitais, Lda., Porto

Produção gráfica: Multitema - Sol. de Impressão, S.A., Porto

Produção da versão electrónica: CGMdesign.NET

Propriedade: Sociedade Portuguesa de Neurologia

Registo de Marca: 358 268

(Instituto Nacional de Propriedade Industrial)

ISSN: 1645-281X

Depósito Legal: 172 674/01

Tiragem: 600 exemplares

Edição: Publicação semestral;

Suplemento 1 - Volume 8 - Número 2 - Novembro de 2008

Preço unitário: €10; **Assinatura anual:** €15

Os artigos publicados na Sinapse foram avaliados por membros do Conselho Editorial e outros colegas designados pelo Editor.

Os autores assumem as responsabilidades científica, ética, disciplinar e legal dos trabalhos publicados.

Índice geral

Pág.

- Recomendações**
- 3 EADC (European Alzheimer Disease Consortium) Recommendations for future Alzheimer Disease Research in Europe
Alexandre de Mendonça
- 5 **Recomendações para o Tratamento do AVC Isquémico e do Acidente Isquémico Transitório 2008**
Ana Catarina Fonseca, Isabel Henriques e José M. Ferro
- 68 **Recomendações para o diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer e de outras doenças associadas a demência: orientações da EFNS**
Ana Verdelho
- 94 **Recomendações aos Júris das Provas de Avaliação Final do Internato de Neurologia.**
Celso Pontes, Fernando Pita, Fernando Matias, Isabel Luzeiro, João Vasconcelos, Jorge Machado, José Rente, José Barros, José Pereira Monteiro, Vítor Oliveira

EADC (European Alzheimer Disease Consortium) Recommendations for future Alzheimer Disease Research in Europe

Na última reunião de 17 de Setembro de 2008, em Montpellier, o Consórcio Europeu sobre Doença de Alzheimer (*European Alzheimer Disease Consortium, EADC*) elaborou recomendações acerca da investigação em doença de Alzheimer na Europa. Estas recomendações foram apresentadas na reunião dos ministros da Saúde e da Investigação da União Europeia que decorreu em Paris dia 22 de Setembro, no âmbito da proclamação do presidente Nicolas Sarkozy e da elaboração do plano europeu contra a doença de Alzheimer. Pela sua relevância, publicamos estas recomendações na Sinapse.

Dementia disorders are today considered to be the most serious threat for healthy aging of the forthcoming large group of elderly Europeans and a major driver of costs in health care and social systems and worrying estimates of future dementia prevalence have been presented. Alzheimer disease is the most common dementia disorder. Natural course of the disease is seen as a functional deterioration over a series of clinical milestones starting with mild cognitive impairment (MCI), progressing through the middle stages with a gradual loss of instrumental and basic activities of daily living, emergence of behavioural problems leading to end-stage disease in a nursing home with a severe disability. Costs of dementia care have an enormous economic impact on the health care and social services systems. The total annual cost for dementia care in the European Union countries is estimated to 84 billion€ (worldwide 256 billion€).

EADC is a network of currently 52 research Centres of Excellence in Europe within the field of Alzheimer disease, with a priority of early diagnosis and treatment. EADC provides a setting in which to increase the basic scientific understanding of and to develop ways to prevent, slow or ameliorate the symptoms of Alzheimer disease. A number of EU-funded research projects are ongoing within the EADC network. EADC was established in 2001 thanks to an EU-grant. However, the future of EADC is currently uncertain due to the lack of basic funding.

We are pleased to notice that Alzheimer disease research is now being prioritized in Europe. The Swedish Brain Power initiative with national funding over 5 years has been followed by huge efforts in France and Germany, establishing multi-disciplinary translational research centres. In Germany, Prime Minister Angela Merkel has allocated 66 mill€ per year and in France, President Nicolas Sarkozy 1.4 bill€ over 5 years for this purpose. The EADC will work on convincing the other member countries to follow their example. President Sarkozy has during his EU Presidency put increased funding for Alzheimer disease research high up on the agenda.

At the recently held EADC meeting in Montpellier, France we agreed on the following recommendations for priorities in Alzheimer disease research:

PREVENTION

- Implementation and education of known risk factors
- Large interventional studies

EARLY DIAGNOSIS

- Development and validation of new biological markers
- Pre-symptomatic markers on MRI and functional imaging (PET)
- Identification of pre-symptomatic disease stages
- Europe-wide collaboration on genetic screening

EARLY ONSET DEMENTIA

- EU collaboration needed to obtain large enough cohorts
- Biomarker validation as most early sign of disease
- Research on care of E-O-D patients and their families

STANDARDIZATION

- Harmonized diagnostic criteria
- Harmonized assessment tools

TREATMENT STRATEGIES

- Identification of new drug targets
- Initiation early stage clinical trials
- Non-drug therapy and its assessment

TRANSLATIONAL RESEARCH

- Implementation research to improve application of basic research finding into clinical practice
- Implementation and validation of new treatments to improve quality of life for patients and caregivers

HEALTH CARE SYSTEMS

- Definition of “quality of life”
- Optimization of the quality of treatment delivery and support for both patients and carers along the chain of care

ETHICS AND HEALTH ECONOMICS

- Ethics of clinical research
- Definition of cost effectiveness

Executive Committee of EADC (on behalf of all EADC members)

Bruno Vellas (Chair)

Bengt Winblad (Co-Chair)

and other Executive Committee members:

Giovanni Frisoni, Lutz Frölich, Peter Johannsen, Gunilla Johansson, Patrick Kehoe, Simon Lovestone, Marcel Olde-Rikkert, Emma Reynish, Pieter J Visser.

Recomendações para o Tratamento do AVC Isquémico e do Acidente Isquémico Transitório 2008

The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee

Peter A. Ringleb, Heidelberg, Alemanha; Marie-Germaine Boussier, Paris, França; Gary Ford, Newcastle, Reino Unido; Philip Bath, Nottingham, UK; Michael Brainin, Krems, Austria; Valerica Caso, Perugia, Italia; Álvaro Cervera, Barcelona, Espanha; Angel Chamorro, Barcelona, Espanha; Charlotte Cordonnier, Lille, França; László Csiba, Debrecen, Hungria; Antoni Davalos, Barcelona, Espanha; Hans-Christoph Diener, Essen, Alemanha; José Ferro, Lisboa, Portugal; Werner Hacke, Heidelberg, Alemanha; Michael Hennerici, Mannheim, Alemanha; Markku Kaste, Helsinquia, Finlândia; Peter Langhorne, Glasgow, Reino Unido; Kennedy Lees, Glasgow, Reino Unido; Didier Leys, Lille, França; Jan Lodder, Maastricht, Holanda; Hugh S. Markus, Londres, Reino Unido; Jean-Louis Mas, Paris, França; Heinrich P. Mattle, Berna, Suíça; Keith Muir, Glasgow, Reino Unido; Bo Norrving, Lund, Suécia; Victor Obach, Barcelona, Espanha; Stefano Paolucci, Roma, Italia; E. Bernd Ringelstein, Münster, Alemanha; Peter D. Schellinger, Erlangen, Alemanha; Juhani Sivenius, Kuopio, Finlândia; Veronika Skvortsova, Moscovo, Rússia; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Suécia; Lars Thomassen, Bergen, Noruega; Danilo Toni, Roma, Italia; Rüdiger von Kummer, Dresden, Alemanha; Nils Gunnar Wahlgren, Estocolmo, Suécia; Marion F. Walker, Nottingham, Reino Unido; Joanna Wardlaw, Edinburgo, Reino Unido

Versão Portuguesa traduzida por:

Ana Catarina Fonseca, Isabel Henriques e José M. Ferro

Correspondência:

Werner Hacke MD PhD
Department of Neurology
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg Germany

Palavras-chave:

Recomendações, AVC, Prevenção, Educação, Unidades de AVC, Imagem, Tratamento Agudo, Reabilitação

Glossário

ADC	coeficiente aparente de difusão	EM	enfarte do miocárdio
AVD	atividades da vida diária	MRA	angiografia por ressonância magnética
FA	fibrilhação auricular	IRM	imagem por ressonância magnética
RA	risco absoluto	mRS	escala de Rankin modificada
PA	pressão arterial	NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
SAC	stenting da artéria carótida	NG	nasogástrica
EAC	endarterectomia da artéria carótida	NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
ARM-C	angiografia por RM com contraste	NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
IC	intervalo de confiança	NNH	número necessário para causar dano
LCR	liquido céfalo-raquidiano	NNT	número necessário para tratar
TC	tomografia computadorizada	SAOS	síndrome de apneia obstrutiva do sono
CTA	angiografia por tomografia computadorizada	OR	razão de proporções (<i>odds ratio</i>)
CV	cardiovascular	OT	terapia ocupacional
ASD	angiografia de subtração digital	EP	embolismo pulmonar
TVP	trombose venosa profunda	PEG	gastrostomia endoscópica percutânea
DWI	imagem ponderada em difusão	FOP	foramen ovale patente
ECG	electrocardiograma	PSD	depressão pós AVC
SU	serviço de urgência	pUK	pro-uroquinase
EEG	electroencefalograma	QTc	frequência cardíaca corrigida para o intervalo QT
EFNS	European Federation of Neurological Societies	ECR	ensaio clínico aleatorizado
SEM	serviço de emergência médica	RR	risco relativo
ESO	European Stroke Organisation	rtPA	ativador do plasminogénio tecidual recombinante
EUSI	European Stroke Initiative	TF	terapia da fala
FLAIR	<i>fluid attenuated inversion recovery</i>	SSRI	inibidores selectivos da recaptção da serotonina
GCP	boas práticas clínicas	DTC	Doppler transcraniano
GP	glicoproteína	ETE	ecocardiograma transesofágico
HR	<i>hazard</i> proporcionais	AIT	acidente isquémico transitório
ACI	artéria carótida interna	ETT	ecocardiograma transtorácico
PIC	pressão intracraniana	UFH	heparina não fraccionada
INR	<i>international normalized ratio</i>		
iv	intravenoso		
LDL	lipoproteínas de baixa densidade		
ACM	artéria cerebral média		

Prefácio

Este artigo é uma actualização das Recomendações para o Tratamento do AVC da European Stroke Initiative (EUSI), que foram publicadas pela primeira vez neste jornal em 2000 ^[1,2], e subsequentemente traduzidas para várias línguas incluindo Espanhol, Português, Italiano, Alemão, Grego, Turco, Lituano, Polaco, Russo e Chinês Mandarim. A primeira actualização das recomendações foi publicada em 2003 ^[2]. Em 2006, a EUSI decidiu que a próxima actualização deveria ser preparada por um número maior de autores. Entretanto, uma nova Sociedade Europeia do AVC, a European Stroke Organization (ESO), foi criada e assumiu a tarefa de actualizar as recomendações. Assim, as novas recomendações foram elaboradas por membros da antiga EUSI Recommendations Writing Committee e da ESO (ver anexo). Os membros do Writing Group reuniram-se em Heidelberg, Alemanha, durante 3 dias em Dezembro de 2007 para finalizar as novas recomendações. Os membros do Writing Committee foram distribuídos por seis grupos abrangendo diferentes tópicos. Cada grupo foi co-presidido por dois colegas e incluiu até mais cinco peritos adicionais. A fim de evitar viéses ou conflitos de interesse, nenhum dos co-presidentes tinha tido participação relevante em ensaios clínicos ou estudos discutidos no respectivo grupo. Está arquivada com o editor do jornal e disponível na versão electrónica deste artigo uma declaração detalhada dos conflitos de interesse. Porém, devido ao grande número de autores, a declaração detalhada dos conflitos de interesse não está listada no artigo impresso.

Estas recomendações abrangem tanto acidentes vasculares cerebrais (AVC) isquémicos como acidentes isquémicos transitórios (AIT), que são agora considerados como uma única entidade. Se as recomendações diferirem para as duas condições, tal será explicitamente mencionado, caso contrário as recomendações são válidas para ambas as condições. Existem ou estão a ser preparadas recomendações separadas para a hemorragia intracerebral ^[3] e hemorragia subaracnoideia. As classes de evidência e níveis de recomendação utilizados nestas recomendações são definidas de acordo com a European Federation of Neurological Societies (EFNS) (Tabela 1, Tabela 2). O manuscrito cobre a referenciação e os cuidados na Emergência, os serviços na Unidade de AVC, o diagnóstico, a prevenção primária e secundária, o tratamento geral do AVC, os tratamentos específicos incluindo tratamento agudo, tratamento das complicações e a reabilitação.

As alterações a estas recomendações, que sejam necessárias devido a nova evidência, irão sendo continuamente incorporadas na versão on-line que está disponível no website da ESO (eso-stroke.org). Aconselha-se o leitor a verificar a versão online ao tomar decisões terapêuticas importantes.

Introdução

O AVC é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em todo o mundo ^[4]. Têm sido notadas grandes diferenças na incidência, prevalência e mortalidade entre a Europa Ocidental e Oriental. Este facto tem sido atribuído a diferenças nos factores de risco, com níveis mais elevados de hipertensão e outros factores de risco resultando em AVCs mais graves na Europa Oriental ^[5]. Foram também encontradas variações regionais importantes na Europa Ocidental. O AVC é a causa mais importante de morbilidade e incapacidade a longo prazo na Europa. As alterações demográficas irão resultar num aumento da sua incidência e prevalência. É também a segunda causa mais comum de demência, a causa mais frequente de epilepsia no idoso e uma causa frequente de depressão ^[6,7].

Têm sido publicadas durante a última década muitas recomendações sobre o tratamento do AVC ou sobre aspectos específicos dos cuidados no AVC ^[2, 8-18]. Mais recentemente, a Declaração de Helsingborg actualizada focou-se nos padrões de cuidados no AVC e nas necessidades de investigação na Europa ^[19]. No futuro, a harmonização global de recomendações para o AVC será o foco da World Stroke Organisation, apoiada pela ESO e outras sociedades de AVC nacionais e regionais.

Educação

Recomendações

- Recomendam-se programas educacionais para aumentar a consciencialização da população para o AVC (Classe II, Nível B)
- Recomendam-se programas educacionais para aumentar a consciencialização para o AVC entre os profissionais (paramédicos/médicos de urgência) (Classe II, Nível B)

O conceito “Tempo é cérebro” significa que o tratamento do AVC deve ser considerado como uma emergência. Assim, o objectivo principal na fase pré-hospitalar dos cuidados agudos no AVC deve ser evitar atrasos. Isto tem implicações importantes em termos do reconhecimento de sinais e sintomas do AVC pelo doente, por familiares ou por testemunhas, na natureza do primeiro contacto médico e no meio de transporte para o hospital.

Durante o tratamento agudo do AVC, foram identificados atrasos, a diferentes níveis ^[20]:

- A nível populacional, devido a incapacidade em reconhecer os sintomas do AVC e contactar os serviços de emergência
- A nível dos serviços de emergência e médicos de emergência, devido a falha na atribuição de prioridade ao transporte de doentes com AVC
- A nível hospitalar, devido a atrasos na neuroimagem e a cuidados intra-hospitalares ineficientes.

Uma grande quantidade de tempo é desperdiçada fora do hospital ^[21]: em doentes com AVC, de um hospital universitário Português, este tempo perdido era responsável por 82% do atraso no tratamento ^[22]. Os estudos que identificam factores demográficos, sociais, culturais, comportamentais e clínicos associados a maior tempo pré-hospitalar podem indicar alvos para campanhas educacionais ^[23,24].

O intervalo de tempo entre a instalação de sintomas e a primeira chamada para ajuda médica constitui a parte predominante do atraso pré-hospitalar ^[25-28]. As principais causas para atraso no contacto incluem não só falta de conhecimento dos sintomas de AVC e do reconhecimento da sua gravidade, mas também negação da doença e esperança na resolução dos sintomas. Isto sugere que a educação da população para o reconhecimento dos sintomas de AVC e a alteração da atitude das pessoas em relação ao

AVC agudo poderá reduzir o atraso entre a instalação do AVC e o contacto com os serviços de emergência médica.

Os cuidados médicos raramente são procurados pelo próprio doente: em muitos casos o contacto é inicialmente realizado por um familiar ^[25-30]. As iniciativas informativas e educacionais deverão assim ser dirigidas tanto para os indivíduos em alto risco de AVC como para aqueles que os rodeiam.

A consciencialização para o AVC depende de factores demográficos, sócio-culturais e do conhecimento médico individual. O conhecimento dos sinais de alerta do AVC varia consideravelmente, depende dos sintomas e está dependente da forma como as questões são colocadas (ex. questões abertas ou de escolha múltipla ^[31,32]).

Se bem que a maioria das pessoas esteja de acordo que o AVC é uma emergência e de que procuraria ajuda médica imediata, na realidade apenas cerca 50% contacta os SEM. Em muitos casos, o primeiro contacto é com um familiar ou com o clínico geral; em alguns estudos entre 45% a 48% dos doentes foram referenciados por um clínico geral ^[29,33-36].

Diversos estudos mostram que apenas aproximadamente 33-50% dos doentes reconhecem os seus próprios sintomas como um AVC. Existem discrepâncias consideráveis entre o conhecimento teórico sobre o AVC e as reacções em caso de AVC agudo. Alguns estudos mostraram que doentes que têm mais conhecimentos sobre os sintomas de AVC nem sempre chegam mais cedo ao hospital.

As fontes de informação sobre AVC mais frequentemente utilizadas são os meios de comunicação ^[37-39], amigos e familiares que têm conhecimento sobre AVC; apenas raramente a informação provem dos clínicos gerais ou de

livros^[40-44]. As fontes a que se acede variam com a idade: as pessoas mais idosas obtêm mais frequentemente informação de campanhas sobre saúde ou do seu clínico geral, enquanto que as pessoas mais jovens adquirem mais informação através da TV^[38-40].

Os estudos de intervenção mediram o efeito da educação no conhecimento sobre AVC. Oito estudos não-aleatorizados mediram o impacto de medidas educacionais nos atrasos pré-hospitalares ou na utilização de trombólise^[45-52]. Em seis estudos, a intervenção foi um programa educacional combinado dirigido ao público, paramédicos e profissionais de saúde, enquanto em dois estudos a educação foi dirigida apenas à população. Apenas o TLL Temple Foundation Stroke Project incluiu um grupo de controlo^[50,51]. Todos os estudos tinham um desenho pré-pós. A utilização de trombólise aumentou após a educação no grupo da intervenção do estudo TLL, mas apenas durante um período máximo de 6 meses após a intervenção terminar^[51]. Isto sugere que a educação do público tem de ser mantida para assegurar a consciencialização para o AVC na população.

A educação deve ser também dirigida a paramédicos e equipas de serviços de emergência médica (SEM) para melhorar a precisão da identificação do AVC e acelerar a transferência para o hospital^[53]. A educação dos paramédicos aumenta o seu conhecimento sobre o AVC, as suas capacidades clínicas e comunicacionais e diminui os atrasos pré-hospitalares^[54].

O ensino de conhecimentos básicos sobre AVC aos estudantes de Medicina, durante o seu primeiro ano na Faculdade de Medicina, associa-se a um maior grau de retenção de conhecimento^[55]. É universalmente reconhecido o valor da formação pós-graduada, contudo os programas de formação para especialistas em AVC são ainda heterogêneos em toda a Europa. Para ultrapassar esta heterogeneidade e para aumentar o número de especialistas disponível para cuidados ao AVC, alguns países (ex. França, Reino Unido) desenvolveram e implementaram currículos nacionais. Em contraste, outros países contam com formação especializada dentro de programas de formação em Neurologia. Com vista a uma harmonização da formação, foi estabelecido um programa de Mestrado Europeu para Medicina do AVC,

(<http://www.donau-uni.ac.at/en/studium/strokemedicine/index.php>), e uma Escola de Verão anual sobre AVC (<http://www.eso-stroke.org>).

Referenciação e transferência do doente

Recomendações

- Recomenda-se contacto imediato com os SEM e envio prioritário de socorro pelos SEM (**Classe II, Nível B**)
- Recomenda-se transporte prioritário (dentro e fora do hospital) com notificação prévia do hospital que recebe o doente (**Classe III, Nível B**)
- Recomenda-se que os doentes com suspeita de AVC sejam transportados, sem demora, para o centro médico mais próximo que tenha uma unidade de AVC com capacidade para providenciar tratamento ultra-precoce (**Classe III, Nível B**)
- Recomenda-se que o pessoal dos SEM e os tripulantes de ambulâncias sejam treinados para reconhecer um AVC através da utilização de instrumentos simples como o teste FAST (face-braço-fala) (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se, no hospital que recebe o doente, a realização de: triagem de imediato na urgência, avaliação clínica, laboratorial e de imagem, diagnóstico preciso, decisão terapêutica e administração de tratamento apropriado (**Classe III, Nível B**)
- Recomenda-se que em áreas distantes ou rurais seja ponderada a transferência através de helicóptero, a fim de melhorar o acesso ao tratamento (**Classe III, Nível C**)
- Recomenda-se que em áreas distantes ou rurais seja ponderado a utilização de telemedicina, a fim de melhorar o acesso ao tratamento (**Classe II, Nível B**)
- Recomenda-se que os doentes com suspeita de AIT sejam referenciados, sem demora, para uma consulta de AIT ou para um centro médico com unidade de AVC que possa proporcionar avaliação por um especialista e tratamento imediato (**Classe III, Nível B**)

O sucesso do tratamento dos doentes com AVC agudo começa com o reconhecimento pelo público e pelos profissionais de saúde ^[56] de que o AVC é uma emergência, tal como o enfarte agudo do miocárdio ou o trauma. No entanto, na prática, a maioria dos doentes com AVC isquémico não recebe o activador tecidual do plasminogénio recombinante (rtPA) porque não chega ao hospital a tempo ^[22,36,57,58]. O tratamento de emergência dos doentes com AVC agudo depende de uma cadeia com quatro elos:

- Reconhecimento rápido e reacção aos sinais de AVC e AIT.
- Contacto de imediato com o SEM e prioridade no envio de socorro pelos SEM
- Transporte prioritário com notificação do hospital que recebe o doente
- No hospital que recebe o doente, triagem imediata no serviço de urgência, avaliação clínica, laboratorial e de imagem, diagnóstico preciso e administração do tratamento apropriado.

Logo que suspeitem de sintomas de AVC, os doentes ou familiares/testemunhas devem contactar os SEM. Os SEM devem ter um algoritmo electrónico de quesitos validado para diagnosticar AVC durante a entrevista telefónica ^[33,59].

Os tripulantes da ambulância e paramédicos devem ser capazes de diagnosticar o AVC utilizando instrumentos simples como o teste face-braço-fala (FAST) ^[60]. Devem ser também capazes de identificar e providenciar ajuda apropriada a doentes com necessidade de cuidados urgentes devido a complicações precoces ou co-morbilidades do AVC, como alteração do estado de consciência, convulsões, vômito ou instabilidade hemodinâmica.

Os doentes com suspeita de AVC devem ser transportados sem demora para o centro médico mais próximo que tenha uma unidade de AVC que possa proporcionar tratamento ultra-precoce. Os doentes com início de sintomas de AVC há menos de 3 horas devem ter prioridade na avaliação e transporte ^[20]. Em cada comunidade, deve ser implementada e publicitada à população geral, aos profissionais de saúde e aos SEM, uma rede de unidades de AVC ou, se ainda não existirem unidades de AVC, uma rede de centros médicos que proporcionem cuidados organizados no AVC agudo ^[61,62].

Se um médico receber uma chamada ou consultar um doente com suspeita de AVC, deve recomendar ou provi-

denciar transporte, preferencialmente através dos SEM, para o hospital mais próximo, com uma unidade de AVC, que proporcione cuidados organizados no AVC agudo e tratamento ultra-precoce. Os tripulantes da ambulância devem informar a unidade de AVC e descrever o estado clínico do doente. As pessoas próximas do doente que possam descrever o início dos sintomas ou a história médica devem acompanhá-lo.

Poucos estudos intervencionais analisaram o impacto da diminuição do atraso entre o início de sintomas e a chegada ao hospital e de tornar o tratamento ultra-precoce acessível a uma maior proporção de doentes. A maior parte desses estudos utilizaram um desenho antes-e-depois da intervenção, não foram aleatorizados nem tiveram ocultação com respeito à intervenção ou à avaliação dos resultados e não tinham controlos concorrentes no tempo ^[23,53]. Os tipos de intervenção incluíram programas de formação e de educação, transferência de helicóptero, telemedicina e reorganização de protocolos pré-hospitalares e intra-hospitalares para doentes com AVC agudo.

A chegada directa ao SU através de ambulância ou transporte dos SEM é a forma mais rápida de referência ^[28,53,63-65]. O transporte de helicóptero pode reduzir o tempo entre a referência e a chegada ao hospital ^[66,67] e também promove o acesso a terapêutica trombolítica em áreas remotas e rurais ^[68]. Em áreas mistas rurais e urbanas, a distância aérea e terrestre pode ser comparada utilizando regras simples ^[69]. Nenhum estudo comparou o transporte aéreo e terrestre especificamente em doentes com AVC. Num estudo, predominantemente com doentes com trauma, as ambulâncias terrestres proporcionavam tempos de chegada mais curtos para distâncias inferiores a 10 milhas (≈ 16 Km) do hospital; mesmo havendo apenas pequenos atrasos na expedição do transporte aéreo, a via aérea foi mais rápida apenas para distâncias superiores a 45 milhas (≈ 72 Km) ^[70]. Um estudo económico mostrou que a transferência por helicóptero de doentes com suspeita de AVC isquémico agudo, para eventual trombólise, é custo-efectiva ^[71].

A telemedicina, utilizando um equipamento de videoconferência bidireccional para providenciar serviços de Saúde ou ajudar os profissionais de Saúde em locais remo-

tos, é um meio viável, válido e fiável para facilitar a trombólise a doentes em hospitais rurais e distantes, onde o transporte aéreo ou terrestre não é viável. A qualidade do tratamento, as taxas de complicações e o prognóstico a curto e a longo prazo são semelhantes nos doentes com AVC agudo tratados com rtPA através da telemedicina em hospitais locais, e nos doentes que são tratados directamente em centros académicos ^[72-81].

A activação do “código AVC”, como uma infra-estrutura especial com chamada imediata de um Neurologista especializado em AVC numa Unidade de AVC e transferência prioritária dos doentes para esse centro, é efectiva no aumento da percentagem de doentes tratados com trombólise, e também na redução de atrasos pré-hospitalares ^[82,83].

Estudos recentes, hospitalares e comunitários, demonstraram um risco elevado de AVC imediatamente após um AIT ^[6,84]. Estudos observacionais mostraram que a avaliação urgente numa consulta de AIT e o início imediato do tratamento reduz o risco de AVC após AIT ^[85,86]. Estes dados sublinham a necessidade da referência urgente dos AITs para avaliação por especialistas e tratamento imediato.

Tratamento no Serviço de Urgência

Recomendações

- Recomenda-se a organização de trajectórias e de sistemas pré-hospitalares e intra-hospitalares para doentes com AVC agudo (**Classe III, Nível C**)
- Recomendam-se meios auxiliares de diagnóstico, conforme descrito (**Classe IV, GCP**)

Os atrasos intra-hospitalares podem ser responsáveis por 16% do tempo total perdido entre a instalação do AVC e a realização de tomografia computadorizada (TC) [22]. As razões para atrasos intra-hospitalares são:

- Não identificação do AVC como uma emergência
- Transporte intra-hospitalar ineficiente
- Demora na avaliação médica
- Demora na realização de exames de imagem
- Incerteza quanto à administração da trombólise [20,21,24].

As trajectórias de cuidados no AVC podem permitir que os cuidados sejam organizados de uma forma mais eficaz, apesar de uma meta-análise [87] não ter apoiado a sua implementação por rotina. Estas trajectórias podem reduzir os atrasos no tempo porta-serviço de internamento, no tempo porta-imagem [88,89], tempo porta-agulha [89] e, onde aplicável, no tempo porta-angiografia.

Os cuidados agudos no AVC têm de integrar os SEM, a equipa do SU e os especialistas em AVC. A comunicação e colaboração entre os SEM, a equipa do SU, os radiologistas, os laboratórios clínicos e os neurologistas são importantes para a rápida realização do tratamento [90-92]. Verificou-se que a integração dos SEM e da equipa de urgência aumenta o uso de trombólise [93]. Os hospitais onde os doentes não são entregues directamente numa unidade de AVC devem implementar um sistema que permita que o SU pré-notifique a equipa de AVC agudo tão cedo quanto possível. A notificação por rotina dos médicos do SU e especialistas em AVC durante o transporte do doente está associada a uma redução nos atrasos intra-hospitalares [82,94-96], aumento do uso da trombólise [93,94], diminuição da estadia hospitalar [96] e diminuição da mortalidade intra-hospitalar [93].

Para uma triagem rápida, é necessário um instrumento capaz de identificar o AVC com grande precisão diagnóstica [97]; as patologias confundíveis com AVC como a enxa-

queca e as convulsões podem ser um problema [98,99]. Os instrumentos de identificação do AVC como o FAST e o Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) podem ajudar a equipa do SU na correcta identificação de um AVC [60,98,100].

Um neurologista ou um especialista em AVC deve estar envolvido nos cuidados agudos a doentes com AVC e disponível no SU [99]. Dois estudos nos EUA, que compararam os cuidados prestados por neurologistas com cuidados de não-neurologistas mostraram que os neurologistas realizaram meios complementares de diagnóstico mais completos e mais dispendiosos, mas que os seus doentes tiveram menores taxas de mortalidade intra-hospitalar e aos 90 dias e estavam menos dependentes na alta [101,102]. No entanto isto pode não ser verdade para outros países como o Reino Unido, onde a maioria dos médicos que tratam AVCs não são neurologistas, mas são no entanto bastante diferenciados no tratamento dos doentes com AIT e AVC.

A reorganização das enfermarias de AVC pode ajudar a evitar o transporte intra-hospitalar desnecessário. As instalações de neuroimagem devem ser recolocadas ou localizarem-se próximo das unidades de AVC ou do SU, e os doentes com AVC devem ter acesso prioritário [90]. Os neurorradiologistas devem ser notificados tão precocemente quanto possível [90]. Num estudo finlandês, os atrasos intra-hospitalares diminuíram consideravelmente quando se mudou o equipamento de TC para mais próximo do SU e quando se implementou o sistema de pré-notificação [95]. A trombólise deve ser iniciada na sala de TC ou nas imediações deste equipamento. Finalmente, a angiografia deve estar facilmente acessível se for necessário tratamento endovascular.

Devem estar disponíveis protocolos escritos de cuidados para o AVC; demonstrou-se que os centros que utilizam esses protocolos têm taxas mais elevadas de trombo-

lise^[93]. A implementação de esquemas de melhoria contínua de Qualidade pode também diminuir os atrasos intrahospitalares^[81,103]. Devem ser definidos e medidos nas instituições individuais indicadores para comparações, tendo estes sido recentemente desenvolvidos para redes regionais e nacionais. Como requisito mínimo, devem ser monitorizados os tempos porta-imagem e porta-tratamento.

Apesar de apenas uma minoria de doentes com AVC se apresentar com uma situação de risco de vida imediato, muitos têm alterações fisiológicas significativas ou comorbilidades. Devem ser reconhecidos precocemente os sintomas e sinais que possam prever complicações tardias como enfarte ocupando espaço, hemorragia, ou AVC recorrente e situações médicas como crises hipertensiva, enfarte do miocárdio co-existente, pneumonia de aspiração ou insuficiência cardíaca e renal. A gravidade do AVC deve ser avaliada por pessoal treinado utilizando a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)^[104].

O exame inicial deve incluir:

- Observação da respiração e função pulmonar
- Sinais precoces de disfagia, preferencialmente com um formulário de avaliação validado^[105]
- Avaliação de doença cardíaca concomitante
- Avaliação da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca
- Determinação da saturação de oxigénio arterial utilizando oximetria de pulso por infravermelhos se disponível.

Simultaneamente devem ser colhidas amostras de sangue para bioquímica, glicose, coagulação e estudos hematológicos e ser inserida uma linha endovenosa. O exame deve ser completado por uma história médica que inclua factores de risco para AVC e doença cardíaca, medicação, situações que possam predispor para complicações hemorrágicas e identificadores de patologias que mimetizam AVC. Uma história de abuso de drogas, uso de contraceptivos orais, infecção, trauma ou enxaqueca pode dar pistas importantes, particularmente em doentes jovens.

Serviços de AVC e Unidades de AVC

Recomendações

- Recomenda-se que todos os doentes com AVC sejam tratados numa Unidade de AVC (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se que os sistemas de saúde assegurem que os doentes com AVC agudo tenham acesso a cuidados médicos de alta tecnologia e a cuidados cirúrgicos para o AVC quando necessário (**Classe III, Nível B**)
- Recomenda-se o desenvolvimento de redes clínicas, incluindo telemedicina, para expandir o acesso a cuidados especializados de alta tecnologia no AVC (**Classe II, Nível B**)

Provisão de serviços para o AVC

Todos os doentes com AVC agudo necessitam de cuidados especializados multidisciplinares providenciados numa unidade de AVC, e doentes seleccionados necessitam de intervenções adicionais de alta tecnologia. Os serviços de saúde têm de estabelecer infra-estruturas para que possam oferecer estas intervenções a todos os doentes que delas necessitem: a única razão para a exclusão de doentes de unidades de AVC é se a sua condição não necessitar de cuidados activos. Documentos de consenso recentes ^[11,106] definiram os papéis dos centros de AVC primários e diferenciados (Tabela 4).

Centros de AVC primários são definidos como centros com os recursos humanos necessários, infra-estruturas, competências e programas para proporcionar diagnóstico e tratamento adequado à maioria dos doentes com AVC. Alguns doentes com doenças raras, AVCs complexos ou doença multi-orgânica podem necessitar de cuidados e recursos mais especializados que não estão disponíveis nos Centros de AVC primários

Centros de AVC diferenciados são definidos como centros que proporcionam diagnóstico apropriado e tratamento para a maioria dos doentes com AVC e também alta tecnologia médica e cuidados cirúrgicos (novos métodos de diagnóstico e de reabilitação, testes especializados, monitorização automática de múltiplos parâmetros fisiológicos, radiologia de intervenção, cirurgia vascular, neurocirurgia).

Recomenda-se a organização de redes clínicas utilizando a telemedicina para facilitar opções de tratamento não disponíveis previamente em hospitais distantes. A administração de rtPA durante uma consulta por telemedicina é viável e segura ^[107]. As redes clínicas que utilizam siste-

mas de telemedicina conseguem um aumento na utilização de rtPA ^[80,108], melhores cuidados no AVC e melhores prognósticos clínicos ^[80].

Cuidados em unidades de AVC

Uma revisão sistemática actualizada confirmou uma redução significativa na letalidade (redução absoluta de 3%), dependência (aumento de 5% de sobreviventes independentes) e na necessidade de cuidados institucionais (redução de 2%) em doentes tratados em unidades de AVC, comparados com doentes tratados em enfermarias gerais. Todos os tipos de doentes, independentemente do género, idade, subtipo de AVC e gravidade do AVC, parecem beneficiar do tratamento em unidades de AVC ^[61,109]. Estes resultados foram confirmados em grandes estudos observacionais da prática corrente ^[110-112]. Apesar dos cuidados em unidades de AVC serem mais dispendiosos do que o tratamento em enfermarias de Neurologia geral, as unidades de AVC reduzem os custos dos cuidados pós-agudos dos doentes internados ^[113,114] e são custo-efectivas ^[115-118].

Uma unidade de AVC consiste numa área definida de uma enfermaria hospitalar que, exclusivamente ou praticamente exclusivamente, cuida de doentes com AVC e dispõe de uma equipa multidisciplinar especializada ^[61]. As disciplinas fundamentais da equipa são a Medicina, Enfermagem, Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Terapia da Fala e Serviço Social ^[119]. A equipa multidisciplinar deve trabalhar de forma coordenada através de reuniões periódicas para planificação dos cuidados dos doentes. Devem ser providenciados programas regulares de educação e formação dos recursos humanos ^[119]. Os componentes característicos dos cuidados nas unidades de AVC, identificados em ensaios de Unidades de AVC ^[119] foram:

- Avaliação médica e diagnóstico, incluindo imagem (TC, imagem por ressonância magnética (IRM)) e ava-

liação precoce das necessidades de enfermagem e de tratamento

- Cuidados precoces, consistindo em mobilização precoce, prevenção de complicações e tratamento da hipoxia, hiperglicémia, febre e desidratação
- Reabilitação contínua, envolvendo cuidados coordenados de uma equipa multidisciplinar e avaliação precoce das necessidades após a alta

As unidades de AVC agudas admitem doentes agudos e continuam o tratamento ao longo de vários dias, enquanto as unidades de AVC integradas admitem de forma aguda e continuam o tratamento e reabilitação durante diversas semanas se necessário. As unidades de reabilitação de AVC admitem doentes após 1-2 semanas do início e continuam o tratamento e reabilitação durante diversas semanas se necessário. A maioria da evidência da efectivi-

dade das Unidades de AVC provém de ensaios de unidades de AVC integradas e de unidades de reabilitação de AVC ^[61,120]. As equipas de AVC móveis, que oferecem cuidados e tratamento de AVC em diversas enfermarias, provavelmente não influenciam o prognóstico de forma importante e não podem ser recomendadas ^[121]. Estas equipas foram geralmente organizadas em hospitais onde não existiam unidades de AVC.

As unidades de AVC devem ter uma dimensão suficiente que possibilite a prestação de cuidados multidisciplinares especializados durante todo o internamento. Os hospitais mais pequenos podem consegui-lo com uma única unidade integradas, mas os hospitais maiores podem necessitar de trajectórias de cuidados incorporando unidades agudas e de reabilitação separadas.

Diagnóstico

Diagnóstico por imagem

Recomendações

- Em doentes com suspeita de AIT ou AVC recomenda-se (Nível A) TC de crânio urgente (**Classe I**) ou em alternativa IRM (**Classe II**)
- Se for utilizada IRM recomenda-se a inclusão de imagens ponderadas em difusão (DWI) e de sequências de eco-gradiente ponderadas em T2* (**Classe II, Nível A**)
- Em doentes com AIT, AVC minor ou com recuperação espontânea precoce recomenda-se avaliação diagnóstica imediata, incluindo imagem vascular urgente (ultrassonografia, angio-TC ou angio-RM) (**Classe I, Nível A**)

A imagem do cérebro e dos vasos que o irrigam é crucial na avaliação dos doentes com AVC e AIT. A imagem cerebral distingue AVC isquémico de hemorragia intracraniana e de outras patologias confundíveis com AVC e identifica o tipo e muitas vezes também a causa do AVC; pode também ajudar a diferenciar entre lesão tecidual irreversível e áreas que podem recuperar, guiando assim o tratamento de urgência e subsequente e pode ajudar a prever o prognóstico. A imagem vascular pode identificar o local e a causa da obstrução arterial e identificar doentes em alto risco de recorrência de AVC.

Princípios gerais

Porque o tempo é crucial, os doentes com AVC devem ter clara prioridade sobre os outros doentes na realização de exames de imagem cerebral. Em doentes com suspeita de AIT ou AVC, imediatamente após a chegada ao hospital, deve ser realizado um exame geral e neurológico seguido de exame de imagem cerebral diagnóstica, para que o tratamento possa ser iniciado de imediato. A investigação de um AIT é igualmente urgente, porque até 10% destes doentes irá sofrer um AVC nas próximas 48 horas. O acesso imediato à imagem é facilitado pela notificação pré-hospitalar e por uma boa comunicação com o serviço de imagem: os serviços de AVC devem trabalhar de forma próxima com o departamento de imagem para planear a melhor utilização de recursos.

A imagem diagnóstica deve ser sensível e específica na detecção do AVC, particularmente na fase precoce do AVC. Deve proporcionar imagens fiáveis e ser tecnicamente viável em doentes com AVC agudo. Uma avaliação neurológica rápida e focada é útil para determinar quais as técnicas de imagem que devem ser utilizadas. Os exames de imagem devem ter em conta a situação do doente ^[122]; por

exemplo, até 45% dos doentes com AVC grave pode não tolerar o exame de IRM devido à sua situação médica e contraindicações ^[123-125].

Imagem em doentes com AVC agudo

Os doentes admitidos dentro de 3 horas após início do AVC podem ser candidatos a trombólise intravenosa ^[126]; a TC é geralmente suficiente para guiar a trombólise de rotina. Os doentes que cheguem posteriormente podem ser candidatos a ensaios que testam a extensão da janela temporal para trombólise ou outras estratégias experimentais de reperfusão cerebral.

A TC sem contraste está disponível de forma generalizada, identifica de forma fiável a maior parte das patologias confundíveis com AVC e distingue AVC agudo isquémico de hemorrágico dentro dos primeiros 5-7 dias ^[127-129]. A TC realizada de imediato é a estratégia mais custo-efetiva para a avaliação por imagem de doentes com AVC agudo ^[130], mas não é sensível para hemorragias antigas. No geral, a TC é menos sensível que a IRM, mas igualmente específica para alterações isquémicas precoces. Dois terços dos doentes, com AVC moderado a grave, têm alterações isquémicas visíveis nas primeiras horas ^[131-135], mas não mais de 50% dos doentes com AVC minor têm lesões isquémicas relevantes visíveis em TC, especialmente nas primeiras horas após AVC ^[136]. O treino na identificação de alterações isquémicas precoces em TC ^[135,137,138], e o uso de sistemas de pontuação ^[134], melhoram a detecção de alterações isquémicas precoces.

As alterações precoces do AVC isquémico na TC incluem diminuição na atenuação tecidual aos raios-X, edema dos tecidos com apagamento dos espaços de líquido céfalorraquidiano e hiperatenuação arterial, que indica a presen-

ça de trombo intraluminal com alta especificidade ^[139]. A TC é altamente específica para identificação precoce de lesão cerebral isquêmica ^[132,140,141]. A presença de sinais precoces de isquemia em TC não deve excluir os doentes da trombólise nas primeiras 3 horas, apesar dos doentes com lesões isquêmicas hipoatenuantes que excedem um terço do território da artéria cerebral média (ACM) poderem beneficiar menos da trombólise ^[126,134,135,142,143].

Alguns centros preferem utilizar a IRM como primeira linha na investigação de rotina do AVC agudo. A IRM com difusão (DWI) tem a vantagem de ter maior sensibilidade para as alterações isquêmicas precoces do que a TC ^[131]. Esta maior sensibilidade é particularmente útil no diagnóstico de AVCs da circulação posterior, enfartes lacunares e pequenos enfartes corticais. A IRM pode também detectar, durante um período prolongado, hemorragias pequenas e antigas nas sequências T2* (eco-gradiente) ^[144]. Contudo, a DWI pode ser negativa em doentes com AVCs definitivos ^[145].

A restrição à difusão em DWI, medida pelo coeficiente de difusão aparente (ADC), não é 100% específica para lesão cerebral isquêmica. Apesar do tecido alterado em DWI evoluir frequentemente para enfarte, pode recuperar, o que indica que a DWI não mostra apenas tecido permanentemente lesado ^[146,147]. Tecidos com reduções apenas modestas nos valores de ADC podem estar permanentemente lesados, não existe nenhum limiar de ADC fiável para diferenciar o tecido necrosado do tecido ainda viável ^[148,149]. Outras sequências de IRM (T2, FLAIR, T1) são menos sensíveis na detecção precoce de lesão cerebral isquêmica.

A IRM é particularmente importante nos doentes com AVC agudo com apresentações pouco usuais, variações e etiologias raras de AVC ou na suspeita de uma patologia confundível com AVC, não clarificável por TC. Se se suspeitar de uma dissecação arterial, é necessária uma IRM do pescoço com sequência ponderada em T1 com supressão de gordura, para detectar um hematoma intramural. A IRM é menos adequada para doentes agitados ou para os que estão em risco de vomitar e aspirar. Se necessário, o suporte de vida deve ser continuado enquanto está a ser obtida a imagem, já que os doentes (especialmente com AVC grave) podem ficar hipóxicos enquanto se encontram em posição

de decúbito dorsal para obtenção da imagem ^[125]. Na substancial proporção de doentes que são incapazes de proteger a via aérea o risco de aspiração está aumentado.

A imagem de perfusão com TC ou IRM e a angiografia podem ser utilizadas em doentes seleccionados com AVC isquémico (ex. janela temporal incerta, admissão tardia) para ajudar na decisão do recurso ou não à trombólise, apesar de não haver evidência clara de que doentes com padrões particulares de perfusão tenham maior ou menor probabilidade de beneficiar da trombólise ^[150-153]. Doentes seleccionados com oclusão arterial intracraniana podem ser candidatos a trombólise intra-arterial, apesar de haver apenas evidência limitada a apoiá-lo ^[154,155]. Doentes com obstruções combinadas da artéria carótida interna (ACI) e ACM têm menor probabilidade de melhorar com a trombólise intravenosa em comparação com doentes com obstruções isoladas da ACM ^[156]. Em doentes com oclusões do tronco da ACM, a frequência de doença oclusiva extracraniana grave na distribuição da carótida é elevada ^[157,158].

A discrepância (*mismatch*) entre o volume de tecido cerebral com hipoperfusão crítica (que pode recuperar após reperfusão) e o volume de tecido enfartado (que não recupera mesmo após reperfusão) pode ser detectada com imagem de IRM de difusão/perfusão com moderada fiabilidade ^[159], mas esta não é ainda uma estratégia comprovada para melhorar a resposta à trombólise até às 9 horas ^[160]. Há desacordo sobre a melhor forma de identificar lesão cerebral isquêmica irreversível e em definir perfusão cerebral criticamente comprometida ^[150,153,161]. A quantificação da perfusão por IRM é problemática ^[162], e a associações entre parâmetros de perfusão e o prognóstico clínico e radiológico são muito variáveis ^[150]. A diminuição na perfusão sanguínea cerebral em TC está associada a lesão tecidual subsequente ^[151,152], mas o valor terapêutico da imagem de CT de perfusão não está ainda estabelecido. Apesar de poder ocorrer expansão do enfarte numa grande proporção de doentes com *mismatch*, até 50% dos doentes sem *mismatch* pode ter também aumento do tamanho do enfarte e pode assim beneficiar da recuperação do tecido ^[153,163]. A discrepância "imagem/clínica", i.e. a discrepância entre a extensão da lesão observada em DWI ou TC e a extensão da lesão tal como esperado pela gravidade dos défices neurológicos, tem produzido resul-

tados mistos ^[164,165]. Assim, nem a imagem de perfusão com TC ou IRM nem o conceito de *mismatch* podem ser recomendados para decisões terapêuticas de rotina.

Até 60% dos doentes com AVC hemorrágico têm micro-hemorragias em IRM T2*, e estas estão associadas com idade avançada, hipertensão, diabetes, leucoaraiosis, AVC lacunar e angiopatia amilóide ^[166]. A incidência de hemorragia intracraniana sintomática após trombólise nos doentes com AVC isquémico não aumentou nos doentes que tinham, antes do tratamento, microhemorragias cerebrais em IRM com ponderação T2* ^[167].

A imagem vascular deve ser realizada rapidamente para identificar doentes com estenose arterial sintomática cerrada que possam beneficiar de endarterectomia ou angioplastia. A imagem não-invasiva com duplex codificado a cores das artérias extracranianas e intracranianas, a angio-TC, ou angio-RM com contraste estão amplamente disponíveis. Estes métodos são relativamente seguros, enquanto a angiografia intra-arterial tem um risco de 1-3% de causar AVC em doentes com lesões carotídeas sintomáticas ^[168,169]. A angiografia de subtração digital (DAS) pode ser necessária em algumas circunstâncias, por exemplo quando outros testes foram inconclusivos.

A ultrassonografia carotídea, a angio-RM e a angio-TC visualizam as estenoses carotídeas. Revisões sistemáticas e meta-análises de dados de doentes individuais indicam que a angio-RM com contraste é a modalidade de imagem mais sensível e específica para identificar estenose da artéria carótida, seguida de perto pelo eco-Doppler e pela angio-TC, com a angio-RM sem contraste a ser a menos fiável ^[170,171].

Alguns dados sugerem que os AITs vertebrobasilares e AVCs minor estão associados a um risco elevado de AVC recorrente ^[172]. O diagnóstico por ultrassonografia vertebral extracraniana é útil, contudo a ultrassonografia intracraniana do sistema vertebrobasilar pode ser enganadora devido a uma baixa especificidade. Dados limitados sugerem que a angio-RM com contraste e a angio-TC oferecem uma melhor imagem não invasiva das artérias vertebrais intracranianas e basilar ^[173].

Ao contrário de outras modalidades de imagem a ultrassonografia é rápida, não-invasiva e pode ser realizada utilizando equipamento portátil. É assim aplicável a doentes incapazes de cooperar na angio-RM ou angio-TC ^[158]. Contudo, com frequência, os estudos de Doppler isolados, apenas fornecem informação limitada, são dependentes do

investigador e requerem técnicos qualificados, apesar de permitirem avaliações repetidas junto à cama do doente.

O Doppler transcraniano (DTC) é útil para o diagnóstico de alterações das grandes artérias cerebrais na base no crânio. No entanto, entre 7 e 20% dos doentes com AVC agudo, particularmente indivíduos idosos e alguns provenientes de certos grupos étnicos não têm janela acústica adequada ^[174,175]. Este problema pode ser consideravelmente reduzido pela utilização de agentes de contraste ecográficos, que permitem também estudos de perfusão na fase aguda ^[176-178] e uma monitorização contínua das respostas hemodinâmicas cerebrais ^[179]. A combinação de técnicas de imagem ecográficas e de angio-RM revela excelentes resultados equivalentes à DAS ^[180]. A reactividade cerebral e a autoregulação cerebral estão comprometidas em doentes com doença arterial extracerebral oclusiva (particularmente estenose e oclusão carotídea) e circulação colateral inadequada, estando em maior risco de AVC recorrente ^[181,182]. O DTC é a única técnica que detecta êmbolos intracranianos circulantes ^[183], os quais são particularmente comuns em doentes com doença arterial de grandes vasos. Em doentes com estenoses sintomáticas da artéria carótida, eles são um forte preditor independente de AVC recorrente precoce e de AIT ^[184], e têm sido utilizados como um marcador substituto para avaliar agentes antiagregantes plaquetares ^[185]. A detecção de microbolhas por DTC pode ser utilizada para identificar *shunts* direito-esquerdo que resultam maioritariamente de foramen oval patente (FOP) ^[186].

Imagem em doentes com AIT, AVC minor não-incapacitante e AVC com recuperação espontânea

Os doentes com AIT estão em risco elevado de AVC recorrente precoce (até 10% nas primeiras 24 horas) ^[187]. Necessitam consequentemente de um diagnóstico clínico urgente para tratar alterações gerais associadas, modificar factores de risco activos e identificar causas específicas tratáveis, particularmente estenoses arteriais ou outras fontes embólicas. O tratamento preventivo imediato irá reduzir o AVC, a incapacidade e morte ^[86,188]. Podem ser utilizados sistemas simples de classificação clínica para identificar doentes em risco particularmente elevado ^[187]. Doentes com AVC minor não-incapacitante e com recuperação clínica espontânea estão também em risco elevado de AVC recorrente ^[58].

Doentes com patologia cerebral muito diversa podem ter défices neurológicos transitórios indistinguíveis de AITs. A TC detecta de forma fiável algumas destas patolo-

gias (ex. hemorragia intracerebral, hematoma subdural, tumores)^[130], mas outras (ex. esclerose múltipla, encefalite, lesão cerebral hipóxica, etc.) são melhor identificadas em IRM, enquanto outras (ex. perturbações metabólicas agudas) não são visíveis de todo. A hemorragia intracraniana é uma causa rara de AIT.

Entre 20-50% dos doentes com AITs podem ter lesões isquémicas agudas em DWI^[145,189,190]. Estes doentes têm um risco aumentado de AVC recorrente precoce incapacitante^[190]. Contudo, não existe actualmente evidência que a DWI possibilite uma melhor previsão de AVC do que as

pontuações de risco clínico^[191]. O risco de AVC recorrente incapacitante está também aumentado em doentes com AIT e com enfarte em TC^[192].

A capacidade da DWI para identificar lesões isquémicas muito pequenas pode ser particularmente útil em doentes que se apresentam tardiamente ou em doentes com AVC ligeiro não-incapacitante, nos quais o diagnóstico pode ser difícil de estabelecer em termos clínicos^[131]. A IRM T2* é o único método fiável para identificar hemorragias após a fase aguda, quando o sangue já não é visível na TC^[144].

Outros exames de diagnóstico

Recomendações

- Em doentes com AVC agudo e AIT, recomenda-se uma avaliação clínica precoce, incluindo parâmetros fisiológicos e análises sanguíneas de rotina (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se para todos os doentes com AVC e AITs, uma sequência de análises sanguíneas (Tabela 3, Tabela 5)
- Recomenda-se que todos os doentes com AVC agudo e AIT realizem um ECG de 12 derivações. Adicionalmente, recomenda-se um registo contínuo de ECG em doentes com AVC isquémico e AIT (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se que em doentes com AVC e AIT, observados após a fase aguda, seja realizada uma monitorização de Holter ECG de 24 horas, quando se suspeite de arritmias e não se encontrar outra causa para o AVC (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se ecocardiograma em doentes seleccionados (**Classe III, Nível B**)

Avaliação cardíaca

As alterações cardíacas e no ECG são comuns em doentes com AVC agudo^[193]. São em particular prevalentes no AVC isquémico agudo os prolongamentos do QTc, a depressão de ST e a inversão de ondas T, especialmente se o córtex da ínsula estiver envolvido^[194,195]. Assim, todos os doentes com AVC agudo e AIT devem realizar um ECG de 12 derivações.

Após um evento cerebrovascular agudo, deve ser realizada uma monitorização cardíaca por rotina, para despistar arritmias cardíacas graves. É incerto se um registo de ECG contínuo à cama do doente é equivalente à monitorização por Holter para detecção de fibrilhação auricular (FA) em doentes com AVC agudo. A monitorização com Holter é superior ao ECG de rotina para a detecção de FA em doentes nos quais se antecipa um AVC tromboembólico com ritmo sinusal^[196]; contudo, ECGs seriados de 12 derivações podem ser suficientes para detectar FA de novo no contexto de uma Unidade de AVC^[197]. Uma revisão sistemática recente revelou que a FA de novo era detectada por Holter ECG em 4,6% dos doentes com AVC isquémico recente ou AIT, independentemente do ECG de base e do exame clínico^[198]. A extensão do tempo de monitorização, o registo prolongado de eventos e a restrição da monitorização com Holter a doentes com AVC não-lacunar pode melhorar as taxas de detecção^[199].

O ecocardiograma pode detectar muitas causas potenciais de AVC^[200], mas há controvérsia acerca das suas indicações, e tipo de ecocardiograma a realizar em doentes com AVC e AIT. Foi afirmado que o ecocardiograma transesofágico (ETE) seria superior ao ecocardiograma trans-

torácico (ETT) para detecção de potenciais fontes cardíacas de embolismo^[201], independentemente da idade^[202].

O ecocardiograma é particularmente necessário em doentes com:

- História, exame ou ECG com evidência de doença cardíaca
- Suspeita de fonte cardíaca embolígena (ex. enfartes em múltiplos territórios cerebrais ou arteriais sistémicos)
- Suspeita de doença aórtica
- Suspeita de embolismo paradoxal
- Sem outra causa identificável de AVC

O ETT é suficiente para avaliação de trombos murais, particularmente no apex do ventrículo esquerdo; esta técnica tem uma sensibilidade e especificidade >90% para trombos ventriculares após enfarte do miocárdio^[203]. O ETE é superior na avaliação do arco aórtico, aurícula esquerda e septo interauricular^[200]. Também permite a estratificação do risco de outros eventos tromboembólicos em doentes com FA^[204].

O papel da TC cardíaca e da IRM cardíaca na detecção de fontes embólicas em doentes com AVC não foi avaliado de forma sistemática.

Análises sanguíneas

As análises sanguíneas necessárias aquando da admissão na urgência estão enumeradas na Tabela 3. As análises subsequentes dependem do tipo de AVC e da etiologia suspeita (Tabela 5).

Prevenção primária

A prevenção primária tem como objectivo reduzir o risco de AVC nos indivíduos assintomáticos. Nas tabelas 6-8, são apresentados para cada intervenção o risco relativo (RR), o risco absoluto (RA), a razão de proporções (OR), os

números necessário para tratar (NNT) ou para evitar um evento vascular major por ano e o número necessário para causar dano (NNH) sob a forma de uma complicação major por ano.

Controlo dos factores de risco vascular

Recomendações

- A pressão arterial deve ser avaliada regularmente. Recomenda-se que a hipertensão arterial seja controlada através de modificações do estilo de vida e de uma terapêutica farmacológica individualizada (**Classe I, Nível A**) com o objectivo de obter valores normais de 120/80 mmHg (**Classe IV, GCP**). A medicação antihipertensiva está indicada para doentes pré-hipertensos (120-139/80-90 mmHg) com insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio, diabetes ou insuficiência renal crónica (**Classe I, Nível A**).
- A glicemia deve ser avaliada regularmente. Recomenda-se que os diabéticos sejam tratados através de modificações do estilo de vida e de uma terapêutica farmacológica individualizada (**Classe IV, Nível C**). Nos doentes com diabetes, a hipertensão arterial deve ser rigorosamente controlada (**Classe I, Nível A**) tendo como objectivo valores abaixo de 130/80 mmHg (**Classe IV, Nível C**). Quando possível, o tratamento deve incluir um inibidor da enzima conversora da angiotensina ou um antagonista dos receptores da angiotensina (**Classe I, Nível A**).
- O colesterol sérico deve ser avaliado regularmente. Recomenda-se o controlo de valores elevados de colesterol sérico com modificações do estilo de vida (**Classe IV, Nível C**) e com uma estatina (**Classe I, Nível A**).
- Recomenda-se que o tabagismo seja desencorajado (**Classe III, Nível B**).
- Recomenda-se que o consumo de quantidades elevadas de álcool seja desencorajado (**Classe III, Nível B**).
- Recomenda-se actividade física regular (**Classe III, Nível B**).
- Recomenda-se uma dieta com baixo teor de sal e gorduras saturadas, elevado teor de frutos e vegetais e rica em fibras (**Classe III, Nível B**).
- Recomenda-se uma dieta de redução de peso nos indivíduos com um índice elevado de massa corporal (**Classe III, Nível B**).
- Não se recomendam suplementos de vitaminas antioxidantes (**Classe I, Nível A**).
- Não se recomenda terapêutica de substituição hormonal para prevenção primária do AVC (**Classe I, Nível A**).

Um estilo de vida saudável consistindo em abstinência tabágica, um índice de massa corporal normal-baixo, consumo moderado de álcool, exercício físico regular e dieta saudável, associa-se a uma redução de AVC isquémico (RR 0,29; IC 95% 0,14-0,63) ^[205].

Hipertensão arterial

A pressão arterial (PA) elevada (>120/80 mmHg) está fortemente e directamente relacionada com a mortalidade total e vascular sem evidência de qualquer limiar ^[206]. A redução substancial da PA reduz o risco de acidente vascular cerebral e coronário, dependendo da magnitude da

redução ^[207-209]. A PA deve ser reduzida para 140/85 mmHg ou menos ^[210]; o tratamento antihipertensivo deve ser mais agressivo em doentes diabéticos (ver abaixo) ^[211]. Uma combinação de dois ou mais agentes antihipertensores é muito vezes necessária para atingir estes valores alvo.

A maioria dos estudos que compararam diferentes fármacos não sugere superioridade de qualquer classe ^[207,208,212]. Contudo, no ensaio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) o losartan foi superior ao atenolol nos doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda (NNT para prevenir AVC 270) ^[213,214].

De forma semelhante, no ensaio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack) a clorotalidona foi mais eficaz que a amlodipina e o lisinopril ^[215]. Os beta-bloqueantes podem ainda ser considerados uma opção para o tratamento antihipertensivo inicial e subsequente ^[210]. Nos indivíduos idosos, o controlo da hipertensão sistólica isolada (pressão arterial sistólica >140 mmHg e pressão arterial diastólica <90 mmHg) é benéfico ^[208,216].

Diabetes mellitus

Não há evidência de que um melhor controlo da glicemia reduza a ocorrência de AVC ^[217]. Nos doentes diabéticos a pressão arterial deve ser diminuída para valores abaixo de 130/80 mmHg ^[211]. O tratamento com uma estatina reduz o risco de eventos cardiovasculares major, incluindo AVC ^[218-220].

Dislipidémia

Numa revisão de 26 ensaios com estatinas (95000 doentes), a incidência de AVC diminuiu de 3,4% para 2,7% ^[221]. Isto deveu-se essencialmente a uma redução nos AVC não-fatais, de 2,7% para 2,1%. A revisão incluiu o “Heart Protection Study” que era, em parte, um ensaio de prevenção secundária ^[222]; este ensaio encontrou um excesso de miopatia de um por 10000 doentes tratados por ano ^[222]. Não há evidência que sugira que as estatinas previnem o AVC nos doentes com colesterol - lipoproteínas de baixa densidade (LDL) abaixo de 150 mg/dL (3,9 mmol/L).

Tabagismo

Estudos de observação mostraram que o tabagismo é um factor de risco independente para AVC isquémico ^[223] tanto em homens como em mulheres ^[224-228]. O tabagismo do cônjuge pode estar associado a um aumento do risco de AVC ^[229]. Uma meta-análise de 22 estudos indica que fumar duplica o risco de AVC isquémico ^[230]. Os indivíduos que param de fumar reduzem este risco em 50% ^[225]. Tornar o ambiente de trabalho livre de fumo resultaria em benefícios económicos e de saúde consideráveis ^[231].

Consumo de álcool

Um elevado consumo de álcool (> 60 g/dia) aumenta o risco de AVC isquémico (RR 1,69; IC 95% 1,34-2,15) e de AVC hemorrágico (RR 2,18; IC 95% 1,48-3,20). Em contraste, um consumo ligeiro (<12 g/dia) associa-se a uma redução de todos os AVCs (RR 0,83; IC 95% 0,75-0,91) e de AVC isquémico (RR 0,80; IC 95% 0,67-0,96), e um consumo moderado (12-24 g/dia) a uma redução de AVC isquémico (RR 0,72; IC 95% 0,57-0,91) ^[232]. O consumo de vinho tinto

está associado com o risco mais baixo, em comparação com outras bebidas ^[233]. A elevação da pressão arterial parece ser uma intermediária importante na relação entre o consumo de álcool e AVC ^[234].

Actividade física

Numa meta-análise de estudos de coorte e caso-controlo, os indivíduos fisicamente activos tinham um menor risco de AVC ou morte comparativamente aos que tinham uma baixa actividade (RR 0,73; 95% IC 0,67-0,79). Similarmente, os indivíduos moderadamente activos tinham um menor risco de AVC quando comparados com os que eram inactivos (RR 0,80; IC 95% 0,74-0,86) ^[235]. Esta associação é mediada, em parte, através de efeitos benéficos no peso corporal, pressão arterial, colesterolémia e tolerância à glicose. A actividade física de lazer (2 a 5 horas por semana) tem sido independentemente associada a uma redução da gravidade do AVC isquémico na admissão e a melhor prognóstico a curto prazo ^[236].

Dieta

Consumo de fruta, vegetais e peixe

Em estudos observacionais, um consumo elevado de frutas e vegetais associou-se a uma diminuição do risco de AVC, quando comparado com um menor consumo (RR 0,96 para cada incremento de 2 porções/dia; IC 95% 0,93-1,00) ^[237]. O risco de AVC isquémico foi menor nos indivíduos que consumiram peixe pelo menos uma vez por mês (RR 0,69; IC 95% 0,48-0,99) ^[238]. A ingestão de cereais integrais associou-se a uma redução de doença cardiovascular (OR 0,79; IC 95% 0,73-0,85) mas não de AVC ^[239]. O consumo de cálcio dietético proveniente de laticínios associou-se a uma menor mortalidade por AVC numa população japonesa ^[240]. Contudo, num outro estudo não houve interacção entre o consumo de matéria gorda total ou colesterol e risco de AVC em homens ^[241].

Num ensaio aleatorizado controlado em mulheres, as intervenções dietéticas não reduziram a incidência de eventos coronários e AVC, apesar de uma redução em 8,2% do consumo de matéria gorda total e de um aumento do consumo de vegetais, fruta e cereais ^[242].

Peso corporal

O índice de massa corporal elevado (IMC ≥25) associa-se a um risco aumentado de AVC em homens ^[243] e mulheres ^[244], essencialmente mediado pela hipertensão arterial e diabetes concomitantes. A gordura abdominal é um factor de risco para AVC em homens, mas não em mulheres ^[245]. Apesar da perda de peso reduzir a pressão arterial ^[246], não diminui o risco de AVC ^[247].

Vitaminas

Um baixo consumo de vitamina D está associado a um risco aumentado de AVC ^[248], mas os suplementos de cálcio e vitamina D não reduzem o risco de AVC ^[249]. Os suplementos de tocoferol e betacaroteno não reduzem o AVC ^[250]. Uma meta-análise de ensaios de suplementação com vitamina E mostrou que esta pode aumentar a mortalidade, quando utilizada em doses elevadas (≥ 400 IU/d) ^[251].

Os níveis elevados de homocisteína associam-se a um risco aumentado de AVC (OR 1,19; IC 95% 1,05 – 1,31) ^[252]. Desde que a “US Food and Drug Administration” decidiu o enriquecimento com ácido fólico dos produtos de cereais enriquecidos ocorreu uma redução nas taxas de mortalidade por AVC, em contraste com países sem esse enriquecimento ^[253]. Uma meta-análise concluiu que a suplementação com ácido fólico pode reduzir o risco de AVC (RR 0,82; IC 95% 0,68-1,00) ^[254]; o benefício foi maior em ensaios com tratamentos de longa duração ou com maiores efeitos redutores da homocisteína e em países em que os cereais não eram enriquecidos.

Terapêutica de substituição com estrogénios pós-menopausa

As taxas de AVC aumentam rapidamente em mulheres após a menopausa. Contudo, numa análise baseada num seguimento de 16 anos de 59,337 mulheres pós-menopausa que participaram no “Nurses’ Health Study”, existiu apenas uma associação fraca entre AVC e terapia de substituição com estrogénios ^[255]. De acordo com o ensaio HERS II, a substituição hormonal em mulheres saudáveis está associada a um risco aumentado de AVC isquémico ^[256]. Uma revisão sistemática da Cochrane ^[257] verificou que a terapêutica de substituição hormonal está associada a um risco aumentado de AVC (RR 1,44; IC 95% 1,10-1,89). Uma análise secundária do ensaio aleatorizado controlado “The Women’s Health Initiative” sugere que a terapêutica de substituição hormonal aumenta o risco de AVC apenas em mulheres com uso prolongado de hormonas (> 5 anos; RR 1,32; IC 95% 1,12-1,56) ^[258,259].

Terapêutica antitrombótica

Recomendações

- Recomenda-se aspirina em baixa dose em mulheres com idade igual ou superior a 45 anos que não tenham risco aumentado de hemorragia intracerebral e que tenham boa tolerância gastrointestinal; contudo, o seu efeito é muito pequeno (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se que a aspirina em baixa dose seja considerada nos homens para prevenção primária de enfarte do miocárdio; contudo, não reduz o risco de AVC isquémico (**Classe I, Nível A**)
- Não são recomendados outros agentes antiagregantes plaquetares, para além da aspirina, não prevenção primária de AVC (**Classe IV, GCP**)
- A aspirina pode ser recomendada a doentes com FA não-valvular com menos de 65 anos e sem factores de risco vascular (**Classe I, Nível A**)
- Se não estiver contraindicado, recomenda-se a doentes com FA não valvular, com idade entre os 65-75 anos e sem factores de risco vascular, aspirina ou um anticoagulante oral (international normalized ratio [INR] 2.0-3.0) (**Classe I, Nível A**)
- Se não estiver contraindicado, recomenda-se a doentes com FA não-valvular, com idade superior a 75 anos ou com idade inferior, mas que tenham factores de risco como hipertensão arterial, disfunção ventricular esquerda ou diabetes mellitus, um anticoagulante oral (INR 2.0-3.0) (**Classe I, Nível A**)
- Em indivíduos com FA, com mais de 80 anos, recomenda-se anticoagulação oral (INR 2.0-3.0) (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se a doentes com FA, aos quais não se possa prescrever anticoagulação oral, a prescrição de aspirina (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se que doentes com FA e próteses valvulares cardíacas mecânicas recebam anticoagulação a longo prazo com um INR alvo consoante o tipo de prótese, mas não inferior a INR 2-3 (**Classe II, Nível B**)
- Recomenda-se aspirina em baixa dose aos doentes com estenose assintomática > 50% da artéria carótida interna (ACI), para reduzir o risco de eventos vasculares (**Classe II, Nível B**)

Indivíduos com baixo risco

Seis grandes estudos aleatorizados avaliaram os benefícios da aspirina na prevenção primária de eventos cardiovasculares (CV) em homens e mulheres (47293 sob aspirina, 45580 controlos) com uma idade média de 64,4 anos ^[260-265]. A aspirina reduziu os eventos coronários e os eventos CV, mas não os AVC, a mortalidade CV ou a mortalidade por todas as causas ^[266]. Em mulheres, a aspirina reduziu o AVC (OR 0,83; IC 95% 0,70-0,97) e o AVC isquémico (RR 0,76; IC 95% 0,63-0,93) ^[267]. Num estudo separado, em 39876 mulheres saudáveis com idade igual ou superior a 45 anos, a aspirina reduziu o AVC (RR 0,83; IC 95% 0,69-0,99) e o AVC isquémico (RR 0,76; IC 95% 0,63-0,93), e causou um aumento não significativo de AVC hemorrágico, após 10 anos; não reduziu o risco de enfarte do miocárdio fatal ou não fatal ou a morte cardiovascular ^[268].

Não há dados actualmente disponíveis sobre o uso de outros antiagregantes plaquetares na prevenção primária em indivíduos com baixo risco.

Indivíduos com factores de risco vascular

Uma revisão sistemática de estudos aleatorizados, que compararam fármacos antitrombóticos com placebo em doentes com PA elevada e sem doença cardiovascular prévia, mostrou que a aspirina não reduziu a ocorrência de AVC ou os eventos cardiovasculares totais ^[267]. No ensaio CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance), a combinação de aspirina e clopidogrel foi menos eficaz que a aspirina isolada no subgrupo de doentes com múltiplos factores de risco vascular mas sem eventos isquémicos ^[269].

Ateroma de grandes vasos

Os doentes com doença arterial aterosclerótica têm um risco aumentado de enfarte do miocárdio, AVC e morte cardiovascular. A aspirina reduz a ocorrência de enfarte do miocárdio em doentes com doença da artéria carótida assintomática ^[270], e reduz o AVC após cirurgia carotídea ^[271].

Fibrilhação auricular

A FA é um forte factor de risco independente para AVC. Uma meta-análise de estudos aleatorizados com pelo menos 3 meses de seguimento mostrou que os antiagregantes plaquetares reduzem a ocorrência de AVC (RR 0.78; 95% IC 0.65-0.94) em doentes com FA não valvular ^[272]. A varfarina (INR alvo 2,0-3,0) é mais eficaz que a aspirina na redução do AVC (RR 0,36; IC 95% 0,26-0,51) ^[272]. Como o risco de AVC em doentes com FA varia consideravelmente, deve ser utilizada uma estratificação de risco para determinar se os doentes devem receber anticoagulação oral, aspirina ou nenhum deles ^[14]. A anticoagulação oral é mais eficaz em doentes com FA que têm um ou mais factores de risco, tais como embolismo sistémico prévio, idade superior a 75 anos, hipertensão arterial ou má função ventricular esquerda ^[14]. Nas meta-análises acima descritas, os

aumentos absolutos em hemorragias extracranianas major foram inferiores à redução absoluta de AVC ^[272]. Os ensaios WASPO (Warfarin vs. Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians) ^[273] e BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) ^[274] mostraram que a varfarina era segura e eficaz em doentes idosos. O estudo ACTIVE W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) constatou que a combinação de aspirina e clopidogrel era menos eficaz que a varfarina e tinha uma taxa de hemorragia semelhante ^[275].

Os doentes com próteses valvulares cardíacas, com ou sem FA, devem receber anticoagulação a longo prazo com um INR alvo consoante o tipo de prótese (próteses valvulares biológicas: INR 2,0-3,0; válvulas mecânicas: INR 3,0-4,0 ^[276]).

Cirurgia carotídea e angioplastia

Recomendações

- Não se recomenda cirurgia carotídea em indivíduos assintomáticos com estenose carotídea significativa (NASCET 60-99%), excepto naqueles com elevado risco de AVC (**Classe I, Nível C**)
- Não se recomenda angioplastia carotídea, com ou sem stenting, em doentes com estenose carotídea assintomática (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se que os doentes tomem aspirina antes e depois da cirurgia (**Classe I, Nível A**)

Os ensaios de cirurgia carotídea em estenoses carotídeas assintomáticas concluíram que apesar de a cirurgia reduzir a incidência de AVC ipsilateral (RR 0.47-0.54) e de qualquer AVC, o benefício absoluto é pequeno (aproximadamente 1% por ano) ^[277-279], considerando que a taxa de AVC peri-operatório ou de morte é de 3%. A terapêutica médica é a opção mais apropriada para a maioria dos indivíduos assintomáticos; a cirurgia deve apenas ser considerada em centros com uma taxa de complicações peri-operatórias de 3% ou menos. Os doentes com um risco elevado de AVC (homens com estenose superior a 80% e com uma esperança de vida superior a 5 anos) podem beneficiar da cirurgia em centros apropriados ^[277,279]. Toda as estenoses são medidas pelo método NASCET (estenose distal) ^[280].

A endarterectomia carotídea (EAC) é efectiva em doentes jovens e possivelmente também em indivíduos mais velhos, mas não parece beneficiar as mulheres ^[277]. Os doentes com oclusão da artéria carótida interna contralateral à artéria carótida operada não beneficiam da EAC ^[281,282]. O risco de AVC ipsilateral aumenta com o grau de estenose ^[281,283]; No intervalo de 60-99% de estenose, a EAC parece ser eficaz independentemente do grau de estenose ipsilateral ^[277]. A EAC não é benéfica para doentes assintomáticos com uma esperança média de vida inferior a 5 anos. A aspirina não deve ser interrompida em doentes que sejam submetidos a cirurgia carotídea ^[284]. Os doentes devem ser seguidos pelo médico referenciador após a cirurgia. Não há evidência proveniente de ensaios aleatorizados acerca dos benefícios e riscos da angioplastia carotídea, comparativamente à EAC, em doentes assintomáticos ^[285].

Prevenção secundária

Controlo optimizado dos factores de risco vascular

Recomendações

- Recomenda-se que a pressão arterial seja avaliada regularmente. Recomenda-se, após a fase aguda, uma diminuição da pressão arterial, incluindo em doentes com pressão arterial normal (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se que a glicemia seja avaliada regularmente. Recomenda-se que a diabetes seja controlada com modificações do estilo de vida e uma terapêutica farmacológica individualizada (**Classe IV, GCP**).
- Em doentes com diabetes tipo 2, que não necessitam de insulina, recomenda-se tratamento com pioglitazona após o AVC (**Classe III, Nível B**).
- Recomenda-se terapêutica com estatina nos doentes com AVC não cardioembólico (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se que o tabagismo seja desencorajado (**Classe III, Nível C**)
- Recomenda-se que o consumo de grandes quantidades de álcool seja desencorajado (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se actividade física regular (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se uma dieta com baixo teor de sal e gorduras saturadas, elevado teor de frutas e vegetais e rica em fibras (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se que os indivíduos com índice de massa corporal elevado adoptem uma dieta para redução de peso (**Classe IV, Nível C**)
- Não se recomendam suplementos de vitaminas antioxidantes (**Classe I, Nível A**)
- Não se recomenda terapêutica de substituição hormonal para prevenção secundária do AVC (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se o tratamento das perturbações respiratórias do sono, como a apneia obstrutiva do sono, com pressão positiva contínua (CPAP) (**Classe III, GCP**)
- Recomenda-se que seja considerado o encerramento endovascular do FOP, em doentes com AVC criptogénico e FOP de alto risco (**Classe IV, GCP**)

Hipertensão

Uma meta-análise de sete ensaios aleatorizados controlados mostrou que os fármacos antihipertensivos reduziram a recorrência de AVC após AVC ou AIT (RR 0,76; IC 95% 0,63-0,92) ^[286]. Esta análise incluiu os estudos PATS (indapamida, um diurético), HOPE (ramipril) e PROGRESS (perindopril, com ou sem indapamida) ^[287-290]. A redução de AVC ocorre independentemente da PA e tipo de AVC ^[290]. Assim, a PA deve ser diminuída e monitorizada durante toda a vida após AVC ou AIT. Não está definido qual o valor absoluto ou de diminuição da PA a atingir e estes valores devem ser individualizados, mas algum benefício tem sido associado a uma redução média de cerca de 10/5 mmHg e níveis normais de PA têm sido definidos como <120/80 mmHg ^[291]. Contudo, a pressão arterial não deve ser diminuída intensivamente em doentes com suspeita de AVC hemodinâmico ou nos com estenose carotídea bilateral. O antagonista dos receptores da angiotensina eprosartan pode ser mais eficaz que o bloqueador dos canais de cálcio nitrendipina ^[292].

Diabetes mellitus

O ensaio prospectivo, em dupla ocultação PROactive aleatorizou 5238 doentes com diabetes tipo 2 e história de doença macrovascular para terapêutica com pioglitazona ou placebo. Em doentes com AVC prévio (n=486 no grupo da pioglitazona, n=498 no grupo placebo), verificou-se uma tendência a favor do benefício da pioglitazona para o objectivo primário combinado de morte e eventos vasculares major (HR 0,78; IC 95% IC 0,60-1,02; P=0,067). Numa análise secundária, a pioglitazona reduziu o AVC fatal e não fatal (HR 0,53; IC 95% 0,34-0,85; P=0,0085), a morte cardiovascular, o enfarte do miocárdio não fatal ou AVC não fatal (HR 0,72; IC 95% 0,52-1,00; P=0,0467) ^[293].

Hiperlipidémia

No ensaio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), a terapêutica com a estatina atorvastatina reduziu a recorrência de AVC (HR 0,84; IC 95% 0,71-0,99) ^[294], enquanto que no estudo "Heart Protection" a sinvastatina reduziu os eventos vasculares em doentes com AVC prévio e reduziu o AVC em doentes

com outras doenças vasculares (RR 0,76) ^[222]. Nenhum destes ensaios avaliou a eficácia por subtipos de AVC, e o SPARCL não incluiu doentes com AVC presumivelmente cardioembólico ^[222,294]. O risco de AVC hemorrágico estava ligeiramente aumentado em ambos os ensaios ^[222,294]. A redução do risco absoluto conseguida com a terapêutica com estatina é baixa (NNT 112-143 para 1 ano). A suspensão da terapêutica com estatina na fase aguda do AVC pode estar associada a um risco aumentado de morte ou dependência ^[295].

Tabagismo

Não existe informação específica relativamente a prevenção secundária. Ver prevenção primária.

Dieta

Obesidade

Não existe informação específica relativamente a prevenção secundária. Ver prevenção primária. A perda de peso pode ser benéfica após AVC, por diminuir a pressão arterial ^[246].

Vitaminas

Numa meta-análise de ensaios de prevenção primária e secundária o betacaroteno aumentou o risco de morte cardiovascular (RR 1,10; IC 95% 1,03-1,17) ^[296]. A suplementação com vitamina E não previne os eventos vasculares ^[297]. Os suplementos de antioxidantes lipossolúveis podem aumentarty a mortalidade ^[298].

As vitaminas que reduzem a homocisteína (folatos, B12, B6) não parecem reduzir a recorrência de AVC e podem aumentar os eventos vasculares ^[299-302], mas mais ensaios estão em curso ^[303].

Perturbações respiratórias do sono

As perturbações respiratórias do sono representam simultaneamente um factor de risco e uma consequência do AVC e estão associadas a um pior prognóstico e a uma maior mortalidade do AVC a longo prazo ^[304]. Mais de 50% dos doentes com AVC têm perturbações respiratórias do sono, maioritariamente na forma de apneia obstrutiva do sono (SAOS). As perturbações respiratórias do sono podem melhorar espontaneamente após o AVC, contudo pode também ser necessário tratamento. A respiração com pressão positiva contínua é o tratamento de escolha para a SAOS. A oxigenoterapia e outras formas de ventilação podem ser úteis noutras formas (ex. central) de perturbações respiratórias do sono.

Foramen oval patente

Casos clínicos e estudos caso-controlo indicam uma associação entre a presença de FOP e AVC criptogénico tanto em doentes jovens como mais idosos ^[305,306]. Dois estudos de base populacional apontaram na mesma direcção mas não confirmaram uma associação significativa ^[307,308]. Em doentes com FOP isolado, o risco total de recorrência é baixo. Contudo, quando o FOP surge associado a aneurisma do septo interauricular, válvula de Eustáquio, rede de Chiari ou em doentes que sofreram mais do que um AVC, o risco de recorrência pode ser substancial ^[309]. O encerramento endovascular dos FOPs, com ou sem aneurisma do septo, é viável nesses doentes ^[310] e pode diminuir o risco de AVC recorrente comparativamente ao tratamento médico ^[311]; contudo faltam ECRs.

Terapêutica de substituição estrogénica pós-menopausa

A terapêutica de substituição hormonal não protege contra eventos vasculares e pode aumentar a gravidade do AVC ^[312].

Terapêutica antitrombótica

Recomendações

- Recomenda-se que os doentes recebam terapêutica antitrombótica (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se que os doentes que não necessitem de anticoagulação recebam terapêutica antiagregante plaquetar (**Classe I, Nível A**). Quando possível, deve ser prescrita aspirina combinada com dipiridamol ou clopidogrel isolado. Alternativamente pode ser usada aspirina isolada ou triflusal isolado (**Classe I, Nível A**).
- A combinação de aspirina e clopidogrel não é recomendada em doentes com AVC isquémico recente, excepto em doentes com indicações específicas (ex. angina instável ou EAM não-Q ou *stenting* recente); o tratamento deve ser administrado até cerca de 9 meses após o evento (**Classe I, Nível A**).
- Recomenda-se que os doentes que tiveram um AVC sob terapêutica antiagregante plaquetar sejam reavaliados relativamente a factores de risco e fisiopatologia (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se anticoagulação oral (INR 2.0–3.0) depois de AVC isquémico associado a FA (**Classe I, Nível A**). Não se recomenda anticoagulação oral em doentes com co-morbilidades como quedas, fraca adesão terapêutica, epilepsia não controlada ou hemorragias gastrointestinais (**Classe III, Nível C**). A Idade avançada por si só não é uma contra-indicação para a anticoagulação oral (**Classe I, Nível A**).
- Recomenda-se que os doentes com AVC cardioembólico não relacionado com FA recebam terapêutica anticoagulante (INR 2.0–3.0) se o risco de recorrência for elevado (**Classe III, Nível C**)
- Recomenda-se que a anticoagulação não deva ser utilizada após AVC isquémico não cardioembólico, excepto em algumas situações específicas, tais como ateromas aórticos, aneurismas fusiformes da artéria basilar, dissecação de artérias cervicais ou foramen oval patente na presença de trombose venosa profunda (TVP) confirmada ou aneurisma do septo interauricular (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se que sejam prescritas doses baixas de aspirina combinada com dipiridamol se a anticoagulação oral estiver contraindicada (**Classe IV, GCP**)

Terapêutica antiagregante plaquetar

A terapêutica antiagregante plaquetar reduz os eventos vasculares, incluindo enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal e morte vascular em doentes com AVC ou AIT prévio (RR 0,78; IC 95% 0,76-0,80) ^[313].

Aspirina

A aspirina reduz a recorrência independentemente da dose (50 to 1300 mg/d) ^[314-317], apesar de doses elevadas (>150 mg/dia) aumentarem os efeitos adversos. Em doentes com aterosclerose intracraniana sintomática, a aspirina é tão eficaz como a anticoagulação oral e tem menos complicações ^[318].

Clopidogrel

O clopidogrel é ligeiramente mais eficaz que a aspirina na prevenção de eventos vasculares (RR 0,91; IC 95% 0,84-0,97) ^[319]. Pode ser mais eficaz em doentes de alto risco (i.e. com AVC prévio, doença arterial periférica, doença coronária sintomática ou diabetes) ^[269].

Dipiridamol

O dipiridamol reduz a recorrência de AVC com uma eficácia semelhante à aspirina ^[320].

Triflusal

O triflusal reduz a recorrência de AVC com uma eficácia semelhante à aspirina mas com menos efeitos adversos ^[321].

Dipiridamol mais aspirina

A combinação de aspirina (38-300 mg/d) e dipiridamol (200 mg libertação prolongada duas vezes por dia) reduz o risco de morte vascular, AVC ou EAM, quando comparada com a aspirina isolada (RR 0,82; IC 95% 0,74-0,91) ^[320,322]. O dipiridamol pode causar cefaleias; a incidência deste efeito adverso pode ser reduzida através de um aumento gradual da dose ^[323,324].

Clopidogrel mais aspirina

Quando comparada com o clopidogrel isolado, a combinação de aspirina e clopidogrel não reduziu o risco de

AVC isquémico, enfarte do miocárdio, morte vascular ou re-hospitalização ^[325]; contudo, as hemorragias major e potencialmente fatais aumentaram com a combinação. De forma semelhante, no ensaio CHARISMA, a combinação de aspirina e clopidogrel não reduziu o risco de enfarte do miocárdio, AVC ou morte de causa cardiovascular, quando comparada com a aspirina isolada ^[269]. Em doentes que tiveram um evento coronário agudo nos últimos 12 meses ou *stenting* coronário, a combinação de clopidogrel e aspirina reduz o risco de novos eventos vasculares ^[326].

Anticoagulação oral

A anticoagulação oral, após AVC isquémico não-cardíaco, não é superior à aspirina, mas causa mais hemorragias ^[327-329]. A anticoagulação oral (INR 2.0 – 3.0) reduz o risco de AVC recorrente em doentes com FA não-valvular (quer seja permanente, crónica ou paroxística) ^[330] e com a maioria de outras fontes cardíacas de embolismo. A anticoagulação deve ser prescrita a longo prazo, ou pelo menos por 3 meses após um AVC cardioembólico devido a EAM ^[331]. Existe controvérsia e discussão acerca do momento ideal para iniciar a anticoagulação oral. Depois de um AIT ou de um AVC minor pode ser iniciada imediatamente, mas

depois de um AVC major com enfarte significativo na neuroimagem (i.e. aproximadamente um terço do território da ACM) deve esperar-se algum tempo (ex. 4 semanas). No entanto esta decisão deve ser individualizada.

Em doentes com FA e doença coronária estável, não se deve adicionar aspirina à anticoagulação oral ^[332]. A anticoagulação pode ser benéfica em doentes com ateroma aórtico ^[333], aneurismas fusiformes da artéria basilar ^[334] ou dissecção cervical ^[335]. O ensaio em curso ARCH compara a combinação de clopidogrel mais aspirina com anticoagulação oral na prevenção secundária em doentes com placas ateroscleróticas do arco aórtico.

Eventos vasculares recorrentes sob terapêutica antiagregante plaquetar

O tratamento de doentes que têm eventos vasculares recorrentes sob terapêutica antiagregante plaquetar permanece incerto. Devem ser procuradas causas alternativas de AVC e o controlo consistente dos factores de risco é especialmente mandatório nestes doentes. Diversas estratégias terapêuticas podem ser consideradas: não alterar terapêutica, mudar para outro antiagregante, adicionar outro antiagregante ou usar anticoagulação oral.

Cirurgia e angioplastia

Recomendações

- Recomenda-se EAC a doentes com estenose de 70-99% (**Classe I, Nível A**). A EAC deve ser apenas executada em centros com uma taxa de complicações perioperatórias (AVC e mortalidade total) inferior a 6% (**Classe I, Nível A**).
- Recomenda-se que a EAC seja executada o mais depressa possível após o ultimo evento isquémico, idealmente dentro de 2 semanas (**Classe II, Nível B**).
- Recomenda-se que a EAC possa ser indicada para certos doentes com estenose de 50-69%; os homens com sintomas hemisféricos muito recentes são os que mais provavelmente poderão beneficiar (**Classe III, Nível C**). A EAC em estenoses de 50-69% só deverá ser realizada em centros com uma taxa de complicações perioperatórias (AVC e mortalidade total) inferior a 3% (**Classe I, Nível A**).
- Não se recomenda EAC em doentes com estenose inferior a 50% (**Classe I, Nível A**).
- Recomenda-se que os doentes permaneçam sob terapêutica antiagregante plaquetar antes e depois da cirurgia (**Classe I, Nível A**).
- Recomenda-se a angioplastia transluminal percutânea carotídea e/ou *stenting* (SAC) apenas em doentes seleccionados (**Classe I, Nível A**). Deve ser restringida aos seguintes subgrupos de doentes com estenose sintomática grave da artéria carótida: doentes com contra-indicação para EAC, estenose num local cirurgicamente inacessível, re-estenose após EAC prévia e estenose pós-irradiação (**Classe IV, GCP**). Os doentes devem receber uma combinação de aspirina e clopidogrel imediatamente antes e por pelo menos 1 mês após a colocação do *stent* (**Classe IV, GCP**).
- Recomenda-se que o tratamento endovascular seja considerado em doentes com estenose intracraniana sintomática (**Classe IV, GCP**).

Endarterectomia carotídea

A classificação do grau de estenose deve ser realizada de acordo com os critérios de NASCET. Apesar da ECST (European Carotid Surgery Trialists) e NASCET utilizarem diferentes métodos de medição, é possível converter a percentagem de estenose obtida por um método no outro ^[336]. A EAC reduz o risco de recorrência de AVC recorrente incapacitante ou morte (RR 0.52) em doentes com estenose grave da artéria carótida interna ipsilateral (70-99%) ^[280,337,338]. Doentes com estenose carotídea ipsilateral menos grave (50-69%) também podem beneficiar ^[338]. A cirurgia é potencialmente lesiva em doentes com um grau ligeiro a moderado de estenose (<50%) ^[338].

A EAC deve ser realizada o mais precocemente possível (idealmente nas 2 primeiras semanas) após o último evento cerebrovascular ^[339]. O procedimento cirúrgico é importante na prevenção do AVC; a angioplastia carotídea com *patch* pode reduzir o risco de restenose e oclusão arterial perioperatória ^[340].

Doentes idosos (>75 anos) sem falência orgânica ou disfunção cardíaca grave beneficiam da EAC ^[339]. Mulheres

com estenose sintomática grave (>70%) devem ser submetidas a EAC, enquanto mulheres com um grau de estenose mais moderado devem ser tratadas medicamente ^[341]. Doentes com amaurose fugaz, estenose grave e um perfil de alto risco devem ser considerados para EAC; os que têm amaurose fugaz e poucos factores de risco beneficiam mais do tratamento médico. Doentes com estenose intracraniana ligeira a moderada e estenose extracraniana grave devem ser considerados para EAC.

O benefício da EAC é menor em doentes com AVC lacunar ^[342]. Os doentes com leucoaraiosis têm um maior risco perioperatório ^[343]. A oclusão da ACI contralateral não é uma contra-indicação para EAC, mas há um maior risco perioperatório. O benefício da endarterectomia é marginal em doentes com quasi-occlusão carotídea (estenose muito cerrada com colapso arterial pós-estenose).

Angioplastia carotídea e *stenting*

Diversos ensaios compararam o SAC e a EAC na prevenção secundária do AVC (Tabela 9) ^[344-347]. Contudo, o ensaio SAPPPIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) incluiu mais de

70% doentes assintomáticos e não deverá ser utilizado na tomada de decisões relativamente à prevenção secundária ^[346]. No ensaio CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) a maioria dos doentes no grupo endovascular foi submetido a angioplastia e apenas 26% foram tratados com a colocação de *stent* ^[347]. Os dois estudos mais recentes obtiveram resultados diferentes. O SPACE (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients) falhou marginalmente em provar a não-inferioridade do SAC comparativamente à EAC; para o objectivo primário AVC ipsilateral ou morte até ao dia 30, a taxa de eventos depois de 1200 doentes foi de 6,8% para o SAC e de 6,3% para a EAC (diferença absoluta 0,5%; IC 95% -1,9% a +2,9%; P=0,09) ^[345]. O ensaio francês EVA3S (Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) foi terminado precocemente depois da inclusão de 527 doentes devido a preocupações de segurança e falta de eficácia. O RR de qualquer AVC ou morte após SAC, comparado com a EAC, foi de 2,5 (IC 95% 1,2-5,1) ^[344]. Uma meta-análise actualizada destes estudos mostrou um risco significativamente superior de qualquer AVC e morte dentro de 30 dias após SAC, comparativamente à EAC (OR 1,41; IC 95% 1,07-1,87; P=0,016). Contudo, foi encontrada uma heterogeneidade significativa nesta análise (P=0,035) ^[348]. Depois do período peri-procedimento, ocorreram poucos AVCs ipsilaterais depois de qualquer um dos procedimentos (Tabela 9).

Doença oclusiva intracraniana

Anastomoses extracranianas-intracranianas

As anastomoses entre as artérias temporal superficial e cerebral média não são benéficas para prevenir AVCs em doentes com estenose ou oclusão da ACM ou ACI ^[349].

Stenting de estenoses de artérias intracranianas e das artérias vertebrais

Os doentes com estenoses intracranianas sintomáticas $\geq 50\%$ estão em risco elevado de AVCs recorrentes, tanto na circulação anterior como na circulação posterior (12% depois de 1 ano e 15% depois de 2 anos no território da artéria estenosada) ^[318,350]. As estenoses graves ($\geq 70\%$) conferem um risco superior em relação às estenoses moderadas (50% a $<70\%$) ^[350]. Depois da colocação do *stent*, são relatados AVCs recorrentes em cerca de 5-7% dos doentes com estenose moderada a severa depois de 1 ano e em cerca de 8% após 2 anos ^[351,352]. Contudo, a incidência de complicações quer após angioplastia quer após colocação de *stent* pode chegar a 6% ^[353-355]. Não existem ensaios controlados aleatorizados que tenham avaliado a angioplastia, a colocação de *stent* ou ambas para estenoses intracranianas. Diversos ensaios não aleatorizados demonstraram viabilidade e segurança aceitável do *stenting* intracraniano, mas o risco de restenose permanece elevado ^[355,356]. Também o *stenting* das artérias vertebrais é tecnicamente exequível com um risco moderado peri-procedimento como, por exemplo, foi demonstrado no ensaio SSYLVA; porém, especialmente na sua origem, há um risco particularmente elevado de restenose ^[356].

Tratamento geral do AVC

Recomendações

- Recomenda-se monitorização intermitente do estado neurológico, pulso, pressão arterial, temperatura e saturação de oxigénio durante 72 horas em doentes com défices neurológicos persistentes significativos (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se oxigenoterapia se a saturação de oxigénio estiver abaixo de 95% (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se uma monitorização regular do balanço hídrico e dos electrólitos em doentes com AVC grave ou disfagia (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se soro fisiológico (0,9%) para aporte de fluidos durante as primeiras 24 horas após AVC (**Classe IV, GCP**)
- Não se recomenda uma diminuição por rotina da pressão arterial após AVC agudo (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se uma diminuição cautelosa da pressão arterial em doentes com pressões arteriais extremamente elevadas (> 220/120 mmHg) em medições repetidas, com insuficiência cardíaca grave, dissecção aórtica ou encefalopatia hipertensiva (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se que seja evitada uma diminuição abrupta da pressão arterial (**Classe II, Nível C**)
- Recomenda-se que uma diminuição da pressão arterial secundária a hipovolémia ou associada a deterioração neurológica num AVC agudo seja tratada com expansores de volume (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se monitorização da glicemia (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se o tratamento de glicemias > 180 mg/dl (> 10 mmol/l) com titulação de insulina (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se que a hipoglicémia grave (<50 mg/dl [<2,8 mmol/l]) seja tratada com dextrose intravenosa ou administração de glicose 10-20% (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se que a presença de febre (temperatura > 37,5°C) desencadeie a pesquisa de infecção concomitante (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se o tratamento da febre (temperatura > 37,5°C) com paracetamol e arrefecimento (**Classe III, Nível C**)
- Não se recomenda antibioterapia profilática em doentes imunocompetentes (**Classe II, Nível B**)

A expressão “tratamento geral” refere-se a estratégias terapêuticas que visam estabilizar o doente crítico, a fim de controlar problemas sistémicos que possam afectar a recuperação do AVC; o controlo destes problemas é uma parte central do tratamento do AVC [2,106]. O tratamento geral inclui cuidados respiratórios e cardíacos, controlo metabólico e dos fluidos, controlo da pressão arterial, a prevenção e o tratamento de situações como convulsões, tromboembolismo venoso, disfagia, pneumonia de aspiração, outras infecções, ou úlceras de pressão, e ocasionalmente o controlo de pressão intracraniana elevada. Contudo, muitos aspectos do tratamento geral do AVC não foram avaliados de forma adequada em ensaios clínicos aleatorizados.

É prática comum controlar activamente o estado neurológico e as funções fisiológicas vitais, como a pressão arterial, pulso, saturação de oxigénio, glicemia e temperatura. O estado neurológico pode ser monitorizado utili-

zando escalas neurológicas validadas como a NIH Stroke Scale [104] ou a Scandinavian Stroke Scale [357]. Existe pouca evidência directa de ensaios clínicos aleatorizados que indique quão intensivamente deve ser realizada a monitorização, mas em ensaios em unidades de AVC [119] foi prática comum ter um mínimo de observações de 4 em 4 horas durante as primeiras 72 horas após AVC. Os ensaios clínicos que utilizaram telemetria contínua [358,359] sugerem que pode haver algum benefício numa monitorização contínua mais intensiva em termos de melhor detecção de complicações e redução da estadia hospitalar, contudo os resultados clínicos são inconclusivos. Na prática, é geralmente exercida uma monitorização mais intensiva em subgrupos de doentes, tais como doentes com diminuição da consciência, défices neurológicos progressivos ou com uma história de doença cardiorespiratória. É também necessária uma maior monitorização nas primeiras 24 horas após trombólise. Os métodos de monitorização mais invasivos, tais como monitorização da pressão intra-

craniana ou cateteres venosos centrais, são apenas utilizados em grupos de doentes altamente seleccionados.

Função pulmonar e protecção das vias aéreas

Crê-se que uma função respiratória normal com uma oxigenação sanguínea adequada seja importante no período agudo do AVC, para preservar o tecido cerebral isquémico. Contudo, não existe evidência convincente de que a administração por rotina de oxigénio, a baixo débito, a todos os doentes com AVC seja eficaz ^[360]. Crê-se que a identificação e o tratamento da hipoxia seja importante em indivíduos com AVCs extensos do tronco cerebral ou hemisféricos, actividade convulsiva, ou complicações como pneumonia, insuficiência cardíaca, embolismo pulmonar ou exacerbações de DPOC. A oxigenação sanguínea é geralmente melhorada pela administração de 2-4 litros de oxigénio por uma sonda nasal. Pode ser necessária ventilação em doentes com uma função respiratória gravemente comprometida. Contudo, antes da ventilação ser realizada, deve ser considerado o prognóstico geral, as comorbilidades médicas e as presumíveis preferências do doente.

Cuidados cardíacos

As arritmias cardíacas, particularmente a FA, são relativamente comuns após um AVC. A insuficiência cardíaca, o enfarte do miocárdio e a morte súbita são também complicações reconhecidas ^[361,362]. Uma minoria significativa de doentes com AVC tem níveis elevados de troponina no sangue indicativos de lesão cardíaca ^[363]. Todos os doentes com AVC devem ter um ECG inicial. Deve ser realizada uma monitorização cardíaca para pesquisa de FA. A optimização do débito cardíaco através da manutenção da pressão arterial normal elevada e de uma frequência cardíaca normal é um componente padrão dos cuidados no AVC. O uso de drogas ionotrópicas não é uma prática comum, porém a terapêutica de substituição de fluidos é habitualmente utilizada para correcção da hipovolémia. O aumento do débito cardíaco pode aumentar a perfusão cerebral. Pode ser ocasionalmente necessário o restabelecimento do ritmo cardíaco normal através de fármacos, cardioversão ou suporte de *pacemaker*.

Terapêutica de aporte de fluidos

Muitos doentes com AVC estão desidratados na admissão hospitalar e esta situação está associada a um pior prognóstico ^[364]. Apesar da evidência resultante de ensaios clínicos ser limitada, o aporte de fluidos intravenosos é habitualmente considerado como parte dos cuidados gerais do AVC agudo, particularmente em doentes em

risco de desidratação devido a diminuição do estado de consciência ou disfagia. A experiência no controlo da hiperglicémia suporta que se evite a dextrose na fase precoce do pós-AVC ^[365]. Um aporte de fluidos mais especializado com hemodiluição não mostrou melhorar o prognóstico do AVC ^[366].

Controlo da pressão arterial

A monitorização e tratamento da pressão arterial são uma área controversa no tratamento do AVC. Os doentes com os níveis mais elevados e com os níveis mais baixos de pressão arterial nas primeiras 24 horas após AVC têm uma maior probabilidade de ter um declínio neurológico precoce e um pior prognóstico ^[367]. A pressão arterial baixa ou normal baixa na instalação do AVC é incomum ^[368] e pode ser o resultado de um enfarte major, insuficiência cardíaca, isquémia cardíaca, hipovolémia ou sépsis. A pressão arterial pode ser aumentada através de hidratação adequada com soluções cristalóides (salinas); doentes com baixo débito cardíaco podem necessitar ocasionalmente de suporte ionotrópico. Contudo os ensaios clínicos de aumento activo de pressão arterial baixa em doentes com AVC agudo tiveram resultados inconclusivos.

Uma revisão sistemática abrangendo uma variedade de agentes reguladores da pressão arterial não resultou em evidência convincente de que o controlo activo da pressão arterial após AVC agudo influenciasse o prognóstico do doente. ^[369]. Pequenos estudos que examinaram marcadores substitutos do fluxo sanguíneo cerebral como o SPECT mostraram que nem o perindoril nem o losartan diminuem o fluxo sanguíneo cerebral, quando administrados dentro de 2-7 dias após a instalação do AVC ^[370]. Diversos ensaios em curso estão a avaliar se a pressão arterial deve ser diminuída após o AVC agudo e se a terapêutica antihipertensora deve ser mantida ou suspensa nos primeiros dias após AVC ^[371,372]. Na ausência de evidência fiável proveniente de ensaios clínicos, muitos clínicos desenvolveram protocolos para o controlo da pressão arterial extremamente elevada. Em alguns centros é prática comum iniciar uma redução cautelosa da pressão arterial quando os valores excedem os 220 mmHg de sistólica e 120 mmHg diastólica. Contudo, em muitos centros, a redução da pressão arterial é apenas considerada na presença de insuficiência cardíaca grave, insuficiência renal aguda, dissecação do arco aórtico ou hipertensão maligna. Em doente submetidos a trombólise é prática comum evitar pressões arteriais sistólicas superiores a 185 mmHg.

O uso de nifedipina sublingual deve ser evitado devido

ao risco de uma diminuição abrupta da pressão arterial ^[373]. O labetalol intravenoso ou o urapidil são frequentemente utilizados na América do Norte. O nitroprussirato de sódio é por vezes recomendado.

Controlo da glicemia

A hiperglicémia ocorre em até 60% dos doentes com AVC sem diabetes conhecida ^[374,375]. A hiperglicémia após AVC agudo está associada a enfartes de grande volume e envolvimento cortical, e com pior prognóstico funcional ^[376-378]. Existe evidência limitada sobre se a redução activa da glucose no AVC isquémico agudo melhora o prognóstico do doente. O maior ensaio aleatorizado de diminuição da glicemia através da infusão de glucose-potássio-insulina (GKI) ^[365], comparativamente com a infusão padrão de solução salina intravenosa, não encontrou diferença na mortalidade ou resultado funcional em doentes com elevações da glicemia ligeiras a moderadas (mediana 137 mg/dl [7,6 mmol/l]). O regime de infusão de glucose-potássio-insulina implicou mão-de-obra intensiva e associou-se a episódios de hipoglicémia. Presentemente, o uso por rotina de regimes de infusão de glucose-potássio-insulina em doentes com hiperglicémia moderada não pode ser recomendado. Contudo, é prática comum, em

unidades de AVC, reduzir a glicemia quando os níveis excedem 180 mg/dl (10 mmol/l) ^[119]. A utilização de soluções salinas intravenosas e evitar o uso de soluções com glucose nas primeiras 24 horas após AVC é prática comum, e parece reduzir os níveis de glicemia ^[365].

A hipoglicémia (<50mg/dl [2,8 mmol/l]) pode imitar um enfarte isquémico agudo e deve ser tratada com um bólus de dextrose intravenosa ou infusão de glucose 10-20% ^[379].

Controlo da temperatura corporal

No AVC experimental, a hipertermia está associada a um aumento do tamanho de enfarte e pior prognóstico ^[380]. O aumento da temperatura pode ser determinado centralmente ou pode ser o resultado de infecção concomitante e está associado a pior prognóstico clínico ^[381-383]. A temperatura corporal aumentada deve desencadear uma procura de infecção e tratamento quando apropriado. Apesar dos estudos com medicação antipirética terem sido inconclusivos, o tratamento do aumento da temperatura corporal (>37.5°C) com paracetamol é prática comum em doentes com AVC.

Tratamento específico

Recomendações

- Recomenda-se nas primeiras 3 horas após a instalação de AVC isquémico, rtPA intravenoso (0,9 mg/kg peso corporal, máximo 90 mg), com 10% da dose administrada como bólus, seguido por uma infusão durante 60 minutos (**Classe I, Nível A**)
- O rtPA intravenoso pode ser também benéfico além de 3 horas após a instalação do AVC (**Classe I, Nível B**), mas tal não é recomendado na prática clínica habitual.
- A utilização de critérios de imagem multimodais pode ser útil na selecção de doentes para trombólise, mas não é recomendada para a prática clínica habitual (**Classe III, Nível C**)
- Recomenda-se que pressões arteriais de 185/110 mmHg ou superiores sejam diminuídas antes da trombólise (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se que o rtPA intravenoso possa ser utilizado em doentes com convulsões na instalação do AVC, se o défice neurológico estiver relacionado com a isquémia cerebral aguda (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se que o rtPA intravenoso possa ser também administrado em doentes seleccionados com menos de 18 anos e mais de 80 anos, apesar de esta possibilidade se encontrar fora da aprovação Europeia actual (**Classe III, Nível C**)
- Recomenda-se, como uma opção, o tratamento intra-arterial da oclusão aguda da ACM, dentro de uma janela temporal de 6 horas (**Classe II, Nível B**)
- Recomenda-se trombólise intra-arterial na oclusão aguda da basilar em doentes seleccionados (**Classe III, Nível B**). A trombólise intravenosa na oclusão basilar é uma alternativa aceitável mesmo depois de 3 horas (**Classe III, Nível B**)
- Recomenda-se que a aspirina (160-325 mg dose de carga) seja administrada dentro de 48 horas após o AVC isquémico (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se que se estiver planeada ou se for administrada terapêutica trombolítica, não seja iniciada aspirina ou outra terapêutica antiagregante dentro de 24 horas (**Classe IV, GCP**)
- Não se recomenda o uso de outro agente antiagregante plaquetário (isolado ou combinado) no contexto de AVC isquémico agudo (**Classe III, Nível C**)
- Não se recomenda a administração de inibidores da glicoproteína IIb-IIIa (**Classe I, Nível A**)
- Não se recomenda a administração precoce de heparina não fraccionada, heparina de baixo peso molecular ou heparinoides para o tratamento de doentes com AVC isquémico agudo (**Classe I, Nível A**)
- Actualmente, não existe recomendação para tratar os doentes com AVC isquémico com substâncias neuroprotectoras (**Classe I, Nível A**)

Terapêutica trombolítica

Activador do plasminogénio tecidual intravenoso

A terapêutica trombolítica com rtPA (0,9 mg/kg peso corporal, dose máxima 90mg) dada dentro de 3 horas após a instalação do AVC, melhora significativamente o prognóstico de doentes com AVC isquémico agudo^[126]: o NNT para obter um prognóstico clínico favorável após 3 meses é 7. Pelo contrário, os estudos ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) e ECASS II não mostraram uma superioridade estatisticamente significativa do rtPA para os objectivos primários quando o tratamento era administrado dentro de 6 horas^[384,385]. Ensaios com rtPA, envolvendo

um total de 2889 doentes, mostraram uma redução significativa no número de doentes falecidos ou dependentes (OR 0,83; IC 95% 0,73-0,94)^[386]. Uma análise agrupada de dados individuais de ensaios de rtPA mostrou que, mesmo dentro de uma janela de 3 horas, o tratamento mais precoce tem melhor prognóstico (0-90 min: OR 2,11; IC 95% 1,33 a 3,55; 90-180 min: OR 1,69; IC 95% 1,09 a 2,62)^[387]. Esta análise sugeriu um benefício até 4,5 horas. Os ensaios em curso (ECASSIII, IST-3) estão a investigar melhor os benefícios do rtPA após 3 horas.

O estudo NINDS (National Institute of Neurological

Disorders and Stroke) mostrou que a extensão das alterações isquémicas precoces (usando a escala ASPECT) não tinha efeito na resposta ao tratamento numa janela temporal de 3 horas ^[388]. Contudo, as agências reguladoras Europeias não advogam o tratamento com rtPA em doentes com AVC grave (NIHSS \geq 25), alterações isquémicas precoces extensas em TC ou idade superior a 80 anos (ao contrário da aprovação nos EUA). Todavia, estudos observacionais sugerem que o rtPA administrado dentro de 3 horas após a instalação do AVC é seguro e eficaz em doentes com mais de 80 anos ^[389-391], mas aguardam-se mais dados aleatorizados. O efeito do género na resposta ao rtPA é incerto ^[392].

A terapêutica trombolítica aparenta ser segura e eficaz em diferentes tipos de hospitais, se o diagnóstico for estabelecido por um médico perito em AVC e se a TC-CE for avaliada por um médico experiente ^[393-395]. Quando possível, os riscos e os benefícios do rtPA devem ser discutidos com o doente e a família, antes do início do tratamento.

A pressão arterial deve estar abaixo de 185/110 mmHg antes, e durante as primeiras 24 horas após a trombólise. O controlo da pressão arterial é necessário ^[126]. As violações do protocolo associam-se a taxas de mortalidade mais elevadas ^[396,397].

A monitorização continua com Doppler transcraniano foi associada a uma taxa mais elevada de recanalização precoce após rtPA num pequeno ensaio aleatorizado ^[398]; este efeito pode ser facilitado pela administração de microbolhas ^[399]. Contudo, um ensaio clínico aleatorizado foi recentemente terminado por razões não reveladas.

O rtPA intravenoso pode também ser benéfico no AVC isquémico agudo, 3 horas após a instalação, mas não é recomendado na rotina clínica. O uso de critérios de imagem multimodais pode ser útil para a selecção de doentes. Diversos grandes estudos observacionais sugerem uma maior segurança e possivelmente melhor eficácia quando os doentes são tratados com rtPA iv além de 3 horas, tendo por base achados avançados de imagem. ^[131,160,400,401]. Contudo, a evidência disponível sobre discrepância (*mismatch*), tal como definido por IRM multimodal ou TC, é demasiado limitada para guiar a trombólise na prática habitual (ver também secção sobre imagem) ^[153].

Os doentes com convulsões na instalação do AVC têm sido excluídos dos ensaios com trombólise devido à potencial confusão com parésia pós-ictal de Todd. Séries de casos sugerem que a trombólise pode ser utilizada nes-

ses doentes quando há evidência de AVC isquémico de novo ^[389].

Análises *post-hoc* identificaram os seguintes factores, potencialmente associados a risco aumentado de hemorragias intracerebrais, como complicação, após uso de rtPA ^[402]:

- Hiperglicémia
- História de diabetes
- Gravidade dos sintomas iniciais
- Idade avançada
- Aumento do tempo até ao tratamento
- Utilização prévia de aspirina
- História de insuficiência cardíaca congestiva
- Baixa actividade do inibidor do activador do plasminogénio
- Violações do protocolo do NINDS

Contudo, nenhum destes factores inverteu o benefício geral do rtPA.

Outros trombolíticos intravenosos

A estreptoquinase intravenosa está associada a um risco inaceitável de hemorragia e morte ^[403,404]. A desmoteplase administrada 3 a 9 horas após AVC isquémico agudo em doentes seleccionados com base no *mismatch* difusão/perfusão está associada a uma taxa superior de reperusão e melhor prognóstico clínico, comparativamente com placebo, em pequenos ensaios clínicos aleatorizados (ECR) ^[405,406]. Estes achados não foram confirmados no estudo de fase III DIAS (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke)-II, mas este agente será mais avaliado.

Trombólise intra-arterial e combinada (IV+IA)

O tratamento trombolítico intra-arterial de oclusões proximais da ACM utilizando pró-uroquinase (PUK) dentro de 6 horas foi significativamente associado com um melhor prognóstico no ensaio PROACT II (Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke) ^[154]. Pequenos ECR adicionais com PUK (PROACT I) ou uroquinase (MELT) e uma meta-análise do PROACT I, PROACT II e MELT indicam um benefício da terapêutica trombolítica intra-arterial em doentes com oclusões proximais da ACM ^[407]. A pró-uroquinase não está disponível e a trombólise intra-arterial com tPA não é substanciada por ECR, mas existem dados observacionais e comparações não-aleatorizadas ^[155,408].

Teve início um ensaio aleatorizado que compara o rtPA intravenoso padrão com uma abordagem intravenosa e intra-arterial combinada (IMS3) ^[409].

O tratamento intra-arterial da oclusão aguda da basilar com uroquinase ou rtPA tem estado disponível há mais de 20 anos, mas não foi testado num ECR com poder adequado ^[410], apesar de se terem obtido resultados encorajadores em estudos observacionais ^[411,412]. Uma análise sistemática não encontrou diferenças significativas entre a trombólise intravenosa ou intra-arterial para a oclusão da basilar ^[413].

Dispositivos de recanalização intra-arterial

O ensaio MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism) avaliou um dispositivo que removia o trombo de uma artéria intracraniana. Em 48% (68/141) dos doentes em quem o dispositivo foi utilizado, dentro de 8 horas após o início de sintomas de AVC, obteve-se recanalização ^[414]. Não estão disponíveis ECR com dados de prognóstico para qualquer mecanismo de recanalização.

Terapêutica antiagregante plaquetar

Os resultados de dois grandes estudos intervencionais aleatorizados não-ocultos indicam que a aspirina é segura e eficaz quando iniciada dentro de 48 horas após o AVC ^[415,416]. Em termos absolutos, mais 13 doentes estavam vivos e independentes no fim do seguimento por cada 1000 doentes tratados. Além disso, o tratamento aumentou a probabilidade de uma recuperação completa do AVC (OR 1,06; IC 95% 1,01-1,11): mais 10 doentes tiveram uma recuperação completa por cada 1000 doentes tratados. A terapêutica antiagregante plaquetar associou-se a um pequeno mas definitivo excesso de duas hemorragias intracranianas sintomáticas por cada 1000 doentes tratados, mas isto foi mais que compensado por uma redução de sete AVCs isquémicos recorrentes e cerca de um embolismo pulmonar por cada 1000 doentes tratados.

Um ensaio controlado com placebo, aleatorizado, em dupla ocultação mostrou que a aspirina (325 mg), administrada diariamente durante 5 dias consecutivos e iniciada dentro de 48 horas após a instalação do AVC, não reduziu significativamente a progressão do AVC, comparada com placebo (RR 0,95; IC 95% 0,62-1,45) em doentes com parésia incompleta ^[417].

Não foi avaliado o uso de clopidogrel, dipiridamol ou combinações de agentes orais antiagregantes plaquetares no AVC isquémico agudo.

Num ensaio de fase II em dupla ocultação, o inibidor da glicoproteína (GP) IIb-IIIa, abciximab, produziu um desvio não significativo para prognósticos favoráveis, tal como avaliado pela escala modificada de Rankin aos 3 meses,

comparado com placebo (OR 1,20; IC 95% 0,84-1,70) ^[418]. Um estudo de fase III que avaliava a segurança e a eficácia do abciximab foi prematuramente terminado, após 808 doentes terem sido incluídos, devido a uma taxa aumentada de hemorragias intracranianas sintomáticas ou fatais com abciximab comparativamente ao placebo (5,5% vs. 0,5%; P=0,002). Este ensaio também não demonstrou uma melhoria no prognóstico com abciximab ^[419].

Anticoagulação precoce

A heparina subcutânea não fraccionada em doses baixas ou moderadas ^[415], a nadroparina ^[420,421], certoparina ^[422], tinzaparina ^[423], dalteparina ^[424] e danaparoide intravenosa ^[425] não conseguiram mostrar um benefício global da anticoagulação quando iniciada dentro de 24 a 48 horas após a instalação do AVC. As melhorias no prognóstico ou as reduções nas taxas de recorrência de AVC foram maioritariamente contrabalançadas por um aumento no número de complicações hemorrágicas. Numa meta-análise de 22 ensaios, a terapêutica anticoagulante foi associada com cerca de menos nove AVCs isquémicos recorrentes por cada 1000 doentes tratados (OR 0,76; IC 95% 0,65-0,88), e com cerca de mais nove hemorragias intracranianas sintomáticas por cada 1000 (OR 2,52; IC 95% 1,92-3,30) ^[426]. Contudo, a qualidade dos ensaios variou consideravelmente. Os anticoagulantes testados foram HNF padrão, heparinas de baixo peso molecular, heparinóides, anticoagulantes orais e inibidores da trombina.

Poucos ensaios clínicos avaliaram o rácio risco-benefício de uma administração muito precoce de HNF no AVC isquémico agudo. Num estudo, os doentes com AVC não lacunar anticoagulados dentro de 3 horas tinham mais auto-independência (38,9% vs. 28,6%; P=0,025), menos óbitos (16,8% vs. 21,9%; P=0,189), e mais hemorragias cerebrais sintomáticas (6,2% vs. 1,4%; P=0,008) ^[427]. No ensaio RAPID (Rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage), os doentes alocados para HNF tiveram menos AVCs recorrentes precoces e uma incidência similar de eventos hemorrágicos graves, comparados com os que receberam aspirina ^[428]. No grupo da HNF, o agravamento isquémico ou hemorrágico associou-se a níveis plasmáticos inadequados de HNF. Perante estes achados, é ainda debatido o valor da HNF administrada precocemente após a instalação de sintomas ^[429,430].

ECR não identificaram um benefício líquido da heparina para qualquer subtipo de AVC. Uma meta-análise restrita a doentes com AVC cardioembólico agudo mostrou que a administração de anticoagulantes dentro de 48

horas após a instalação clínica estava associada a uma redução não-significativa na recorrência de AVC isquémico, mas não a uma redução substancial na morte ou incapacidade ^[431]. Apesar da falta de evidência, alguns peritos recomendam heparina em dose anticoagulante em doentes seleccionados, tal como doentes com fontes cardíacas de embolismo com elevado risco de re-embolismo, dissecação arterial ou estenose arterial de alto grau antes da cirurgia. Os enfartes extensos (ex. mais de 50% do território ACM), a hipertensão arterial não controlável e as alterações microvasculares cerebrais avançadas são contra-indicações para o tratamento com heparina.

Neuroprotecção

Nenhum programa de neuroprotecção mostrou melhor resultado no seu objectivo primário predefinido. ECR recentes com o agente inactivador de radicais livres NXY-059 ^[432], e sulfato de magnésio ^[433] foram negativos. Está a decorrer um ensaio de fase III, aleatorizado, controlado com placebo, de rtPA intravenoso seguido por terapia antioxidante com ácido uricacido, após um ensaio de fase II seguro ^[434]. Uma meta-análise sugeriu um benefício ligeiro com citocolina ^[435]; está a decorrer um ensaio clínico com este agente.

Edema cerebral e pressão intracraniana elevada

Recomendações

- Recomenda-se em doentes, até aos 60 anos de idade, com enfartes malignos da ACM em evolução, terapêutica cirúrgica descompressiva dentro de 48 horas após a instalação de sintomas (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se que a osmoterapia possa ser usada para tratar a pressão intracraniana elevada antes da cirurgia, se esta for considerada (**Classe III, Nível C**)
- Não podem ser dadas recomendações acerca da terapêutica hipotérmica, em doentes com enfartes ocupando espaço (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se que a ventriculostomia ou a descompressão cirúrgica sejam consideradas para o tratamento de enfartes cerebelosos extensos que comprimam o tronco cerebral (**Classe III, Nível C**)

O edema cerebral ocupando espaço é uma causa principal de deterioração precoce e morte em doentes com enfartes supratentoriais extensos. O edema cerebral potencialmente fatal desenvolve-se geralmente entre o 2º e o 5º dia após a instalação do AVC, mas até um terço dos doentes pode ter deterioração neurológica dentro de 24 horas após a instalação de sintomas ^[436,437].

Terapêutica médica

A terapêutica médica em doentes com enfartes extensos ocupando espaço e edema cerebral é essencialmente baseada em dados observacionais. Os cuidados básicos incluem o posicionamento da cabeça com uma elevação até 30º, evitar estímulos nocivos, alívio de dor, oxigenação apropriada e normalização da temperatura corporal. Se a monitorização da pressão intracraniana (PIC) estiver disponível, a pressão de perfusão cerebral deve ser mantida acima de 70 mmHg ^[438]. Se surgirem sinais clínicos ou radiológicos de edema ocupando espaço, o glicerol intravenoso (4 x 250 ml de glicerol 10% durante 30–60 minutos) ou o manitol (25–50 g cada 3–6 horas) são a primeira linha de tratamento médico ^[439,440]. As soluções salinas hipertónicas intravenosas são provavelmente similarmente eficazes ^[441]. Soluções hipotónicas e contendo glucose devem ser evitadas como fluidos de substituição. A dexametasona e os corticosteroides não são úteis ^[442]. O tiopental administrado como bólus pode reduzir rapidamente e significativamente a PIC e pode ser usado para tratar crises agudas. O tratamento barbitúrico requer monitorização electroencefalográfica (EEG) e da PIC e monitorização hemodinâmica cuidada, já que pode ocorrer uma queda significativa da pressão arterial.

Hipotermia

A hipotermia ligeira (i.e. temperatura cerebral entre 32-33°C) reduz a mortalidade em doentes com enfartes graves da ACM, mas pode causar efeitos secundários graves incluindo crises recorrentes de PIC durante o re-aquecimento ^[443,444]. Num pequeno ECR, a hipotermia ligeira (35°C) combinada com cirurgia descompressiva gerou uma tendência para um prognóstico clínico melhor que a cirurgia descompressiva isolada (P=0,08) ^[445].

Cirurgia descompressiva

Enfarte maligno da ACM: Uma análise agrupada de 93 doentes incluídos nos ensaios DECIMAL (decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts), DESTINY (decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery), e HAMLET (hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial) mostrou que, comparado com o grupo controlo, no primeiro ano mais doentes no grupo da cirurgia descompressiva tinham um mRS_{≤4} ou mRS_{≤3} e mais sobreviveram (NNTs 2, 4 e 2, respectivamente) ^[446,447]. Não houve aumento na proporção de doentes que sobreviveram à cirurgia em estado vegetativo (mRS 5). Os critérios de inclusão para esta análise combinada foram idade 18-60 anos, NIHSS > 15, diminuição do estado de consciência para uma pontuação de 1 ou superior no item 1a do NIHSS, sinais de enfarte em TC de 50% ou mais no território da ACM ou >145 cm³ em DWI e inclusão <45 horas após instalação (cirurgia <48 horas). Está actualmente a decorrer nos estudos DECIMAL e DESTINY, seguimento referente a sobrevivência e estado funcional após 1 ano ^[447].

Uma revisão sistemática de 12 estudos observacionais retrospectivos indicou a idade superior a 50 anos como um preditor de mau prognóstico. O tempo da cirurgia, tamanho do enfarte, sinais clínicos de herniação antes da cirurgia e envolvimento de outros territórios vasculares não afectaram significativamente o prognóstico ^[448].

Enfarte cerebeloso: A ventriculostomia e a cirurgia decompressiva são considerados tratamentos de escolha para enfartes cerebelosos ocupando espaço, apesar da falta de ERC. Tal como nos enfartes supra-tentoriais ocupando espaço, a cirurgia deve ser realizada antes de surgirem sinais de herniação. O prognóstico entre os sobreviventes pode ser muito bom, mesmo em doentes em coma antes da cirurgia.

Prevenção e tratamento de complicações

Recomendações

- Recomenda-se que as infecções após o AVC sejam tratadas com antibióticos apropriados (**Classe IV, GCP**)
- Não se recomenda profilaxia antibiótica e a levofloxacina pode ser prejudicial em doentes com AVC agudo (**Classe II, Nível B**)
- Recomenda-se re-hidratação precoce e meias de compressão graduada para reduzir a incidência do tromboembolismo venoso (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se mobilização precoce para prevenir complicações como pneumonias de aspiração, trombose venosa profunda e úlceras de pressão (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se que seja considerada profilaxia com heparina subcutânea em baixa-dose ou heparina de baixo peso molecular em doentes com risco elevado de TVP ou embolismo pulmonar (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se administração de anticonvulsivantes para prevenção de convulsões recorrentes pós-AVC (**Classe I, Nível A**). Não se recomenda a administração profilática de anticonvulsivantes a doentes com AVC recente que não tiveram convulsões (**Classe IV, GCP**)
- Recomenda-se uma avaliação do risco de quedas em todos os doentes com AVC (**Classe IV, GCP**)
- Recomendam-se suplementos de cálcio/vitamina D nos doentes com AVC em risco de quedas (**Classe II, Nível B**)
- Recomendam-se bifosfonatos (alendronato, etidronato e risedronato) a mulheres com fracturas prévias (**Classe II, Nível B**)
- Recomenda-se que doentes com AVC e incontinência urinária sejam avaliados e acompanhados por um especialista (**Classe III, Nível C**)
- Recomenda-se a avaliação da disfagia, contudo não há evidência suficiente que permita recomendações acerca de um tratamento específico (**Classe III, GCP**)
- Apenas se recomenda a administração de suplementos dietéticos orais a doentes com AVC, sem disfagia, que estejam desnutridos (**Classe II, Nível B**)
- Recomenda-se o início precoce de alimentação (dentro de 48 horas) por sonda nasogástrica (NG) em doentes com AVC e disfagia (**Classe II, Nível B**)
- Recomenda-se que não seja considerada a alimentação através de gastrectomia endoscópica percutânea (PEG) em doentes com AVC, nas duas primeiras semanas (**Classe II, Nível B**)

Pneumonia e aspiração

A pneumonia bacteriana é uma das complicações mais importante nos doentes com AVC ^[449], e é essencialmente causada por aspiração ^[450]. A aspiração ocorre frequentemente em doentes com alteração do estado de consciência e com disfagia. A alimentação oral deve ser suspensa até que o doente tenha demonstrado capacidade de deglutir pequenas quantidades de água e capacidade de tossir sob comando. A alimentação através de sonda nasogástrica (NG) ou gastrectomia endoscópica percutânea (PEG) pode prevenir as pneumonias de aspiração, apesar do refluxo de líquidos, hipostase, diminuição da tosse e imobilização aumentarem o risco. As mudanças frequentes da posição do doente na cama e a cinesioterapia podem prevenir as pneumonias de aspiração. Um estado

imunodeprimido mediado pelo cérebro contribui para a infecção pós-AVC ^[451,452]. A administração profilática de levofloxacina (500 mg/100 ml/dia durante 3 dias) não é melhor do que uma optimização dos cuidados para prevenção da infecção em doentes com AVC agudo não séptico e foi inversamente associada com o prognóstico no dia 90 (OR 0,19; IC 95% 0,04 a 0,87; P=0,03) ^[453].

Trombose venosa profunda e embolismo pulmonar

É geralmente aceite que o risco de TVP e embolismo pulmonar (TEP) pode ser reduzido através de hidratação e mobilização precoce. Apesar das meias de compressão graduada serem eficazes na prevenção do tromboembolismo venoso em doentes cirúrgicos, a sua eficácia após o AVC ainda não foi comprovada ^[454]. Baixas doses de hepa-

rina de baixo peso molecular reduziram a incidência de TVP (OR 0,34; IC 95% 0,19-0,59) e embolismo pulmonar (OR 0,36; IC 95% 0,15-0,87), sem que tenha ocorrido um aumento do risco de hemorragia intracerebral (OR 1,39; IC 95% 0,53-3,67) ou extracerebral (OR 1,44; IC 95% 0,13-16), NNT: 7 e 38 para TVP e embolismo pulmonar, respectivamente, enquanto baixas doses de heparina não fraccionada diminuíram o risco de trombose (OR 0,17; IC 95% 0,11-0,26), mas não tiveram influência no embolismo pulmonar (OR 0,83, IC 95% 0,53-1,31); o risco de hemorragia intracraniana não aumentou de forma estatisticamente significativa (OR 1,67; IC 95% 0,97-2,87) ^[455]. Contudo, a profilaxia com baixas doses de heparina subcutânea (5000 IU duas vezes por dia) ou heparina de baixo peso molecular está indicada em doentes com risco elevado de TVP ou TEP (e.g. devido a imobilização, obesidade, diabetes, AVC prévio) ^[456,457].

Úlceras de pressão

São estratégias apropriadas de prevenção das úlceras de pressão, em doentes em risco elevado de as desenvolver, o uso de superfícies de suporte, o reposicionamento frequente, a optimização do estado nutricional e a humificação da pele da região sagrada ^[458]. A pele dos doentes incontinentes deve ser mantida seca. Devem ser utilizados colchões de ar ou de fluidos nos doentes que tenham um risco particularmente elevado.

Convulsões

Podem ocorrer crises epilépticas parciais ou secundariamente generalizadas na fase aguda do AVC isquémico. Devem ser utilizados fármacos anti-epilépticos padrão, baseadas nos princípios gerais de tratamento de crises epilépticas. Não existe evidência de que o tratamento anti-convulsivo profilático seja benéfico.

Agitação

A agitação e a confusão podem ser consequência de um AVC agudo, mas podem também ser devidas a complicações como febre, depleção de volume ou infecção. O tratamento adequado da causa subjacente deve preceder qualquer tipo de sedação ou tratamento antipsicótico.

Quedas

As quedas são comuns (até 25%) na fase aguda do AVC ^[459],

durante a reabilitação hospitalar do doente ^[460] e a longo prazo ^[461]. Os factores de risco prováveis para quedas nos sobreviventes de AVC incluem a deterioração cognitiva, depressão, polimedicação e défice sensorial ^[463,464]. Um “pacote” de prevenção multidisciplinar com enfoque em factores pessoais e ambientais teve sucesso no contexto da reabilitação geral ^[465,466]. Existe uma incidência de 5% de lesões graves ^[459], incluindo fractura da anca (que é quatro vezes mais comum que em controlos com a mesma idade ^[467]) que se associa a pior prognóstico ^[468]. O exercício ^[469], suplementos de cálcio ^[470] e bifosfonatos ^[471] melhoram a resistência óssea e diminuem a taxa de fracturas em doentes com AVC. As protecções da anca podem reduzir a incidência de fractura em grupos de alto risco sob cuidado institucional, a evidência é menos convincente no que diz respeito à sua utilização num contexto comunitário ^[472].

Infecções do aparelho urinário e incontinência

A maioria das infecções urinárias nosocomiais está associada ao uso de algalias de longa duração ^[473,474]. A algaliação intermitente não mostrou reduzir o risco de infecção. Após o diagnóstico de infecção urinária devem ser escolhidos antibióticos apropriados: deve ser evitada antibioterapia profilática para acautelar o desenvolvimento de resistências bacterianas.

A incontinência urinária é comum após o AVC, particularmente nos doentes mais idosos, mais incapacitados e com maior deterioração cognitiva ^[475]. Estimativas recentes sugerem uma prevalência de 40-60% numa população com AVC agudo, dos quais 25% permanecem incontinentes na altura da alta e 15% permanecem incontinentes ao fim de um ano ^[476]. A incontinência urinária é um forte preditor de mau prognóstico funcional, mesmo após correcções para a idade e estado funcional ^[477]. No entanto a informação dos ensaios clínicos disponíveis é insuficiente para orientar o tratamento da incontinência depois do AVC ^[474,478]. No entanto, existe evidência que sugere que a ajuda profissional através de uma avaliação e tratamento estruturados e os cuidados de enfermagem especializados em continência podem reduzir a incontinência urinária e os sintomas com ela relacionados depois do AVC. A avaliação estruturada e o tratamento físico mostraram melhorar a taxa de continência em doentes hospitalizados e ambulatoriais ^[474,476]. Contudo, os ensaios sobre intervenções, são

insuficiente em número e qualidade, para permitir recomendações ^[478].

Disfagia e alimentação

A disfagia orofaríngea ocorre em até 50% dos doentes com AVC hemiplégico unilateral ^[479]. A prevalência de disfagia é mais elevada na fase aguda do AVC e declina para 15% aos 3 meses ^[480]. A disfagia associa-se a uma maior incidência de complicações médicas e a um aumento global da mortalidade ^[479].

Impedir ou limitar a ingestão oral pode agravar o estado catabólico que pode associar-se a uma doença aguda como um AVC. Estimativas da incidência de desnutrição variam entre 7-15% na admissão ^[481,482] e 22-35% às 2 semanas ^[483]. Nos doentes que necessitam de reabilitação prolongada, a prevalência de desnutrição pode atingir os 50% ^[484]. A desnutrição prevê um mau prognóstico funcional ^[485] e aumento da mortalidade ^[486,487]. Contudo, o uso de suplementos por rotina em todos os doentes com AVC não melhorou o prognóstico nem reduziu as complicações ^[488].

Não existem ensaios, com poder adequado, de suplementos para doentes com AVC em elevado risco de desnutrição.

Para os doentes com disfagia persistente, as opções para nutrição entérica incluem alimentação por NG ou por PEG. Um ensaio de alimentação NG precoce (mediana 48 horas pós-AVC) versus tardia (1 semana) não encontrou benefício significativo na alimentação precoce, apesar de ter ocorrido uma tendência para menos mortes no grupo de NG precoce ^[488]. Num ensaio relacionado que examinou a alimentação por NG e por PEG dentro de 30 dias, a alimentação por PEG não foi melhor que a por NG e foi de facto potencialmente nociva ^[488]. A alimentação por PEG foi também avaliada na disfagia a longo prazo. Dois ensaios que compararam a alimentação por PEG e por NG encontraram uma tendência no sentido de melhor nutrição com alimentação por PEG que não atingiu significado estatístico ^[489,490]. Estudos que abordaram a qualidade de vida mostraram que não era melhorada pela alimentação por PEG ^[491,492].

Reabilitação

Mesmo em unidades de agudos com todos os recursos incluindo trombólise, menos de um terço dos doentes com AVC recuperam na totalidade ^[387]. A reabilitação pretende capacitar os indivíduos com défice, para obterem e manterem funções físicas, intelectuais, psicológicas e/ou

sociais óptimas ^[493]. Os objectivos da reabilitação variam desde o objectivo inicial de minimizar o défice, às intervenções mais complexas destinadas a encorajar uma participação activa.

Ambiente para reabilitação

Recomendações

- Recomenda-se a admissão de doentes com AVC agudo numa unidade de AVC para receberem reabilitação coordenada e multidisciplinar (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se o início precoce da reabilitação (**Classe III, Nível C**)
- Recomenda-se alta precoce da unidade de AVC nos doentes estáveis do ponto de vista médico com défices leves a moderados, desde que existam recursos de reabilitação na comunidade, prestados por uma equipa multidisciplinar com especial competência em reabilitação de AVC (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se a continuação da reabilitação após alta durante o primeiro ano após AVC (**Classe II, Nível A**)
- Recomenda-se o aumento da duração e intensidade da reabilitação (**Classe II, Nível B**)

Uma característica essencial das unidades de AVC é a de que a reabilitação é prestada por uma equipa especializada e multidisciplinar ^[494]. A “Stroke Unit Trialists’ Collaboration” ^[61] demonstrou uma melhoria na sobrevivência e resultado funcional dos doentes tratados numa enfermaria dedicada a AVC, bem como os benefícios funcionais a longo prazo destas unidades; esta eficácia persiste no seguimento dos doentes aos 5 e 10 anos, comparativamente aos controlos ^[495,496]. As implicações financeiras e sociais dos internamentos prolongados, suscitaram um interesse crescente em serviços que facilitem um retorno precoce à comunidade. Uma equipa multidisciplinar de apoio às altas precoces com especial competência em AVC, integrando (pelo menos) Enfermagem, Fisioterapia e Terapia Ocupacional pode diminuir significativamente a duração do internamento em doentes seleccionados ^[497] com défice ligeiro a moderado ^[498]. No entanto é necessária especial competência em AVC nestas equipas pois a mortalidade aumentou substancialmente quando os doentes tiveram altas precoces para a comunidade apenas com apoio comunitário genérico ^[499].

Uma metanálise demonstrou que a reabilitação contínua após alta durante o primeiro ano após AVC reduz o

risco de deterioração funcional e melhora as actividades da vida diária (AVD) ^[500]. As intervenções incluíram terapia ocupacional, fisioterapia e equipas multidisciplinares e portanto não é possível recomendar de modo definitivo a modalidade de tratamento mais indicada.

Tempo, duração e intensidade da reabilitação

A duração ideal da reabilitação não está definitivamente esclarecida. Os defensores do tratamento precoce citam dados de imagiologia funcional ^[501] e estudos animais ^[502,503] que definem o período peri-enfarte como crucial para o início da reabilitação. O início precoce da reabilitação é uma característica fundamental dos cuidados prestados nas unidades de AVC ^[61] mas existe uma falta de consenso quanto à definição de “início precoce”. Os ensaios que compararam início precoce e tardio da reabilitação revelaram melhor prognóstico se o tratamento for iniciado dentro dos primeiros 20-30 dias após o AVC ^[504,505]. Muitas das complicações imediatas dos AVC (trombose venosa profunda, escara, contratura, obstipação e pneumonia de aspiração) estão relacionadas com a imobilidade ^[506], e assim, a mobilização é um componente fundamental da reabilitação precoce. O momento ideal para iniciar a mobilização não é claro, mas a mobilização nos primeiros

dias após AVC parece ser bem tolerada ^[507]. Resultados preliminares do estudo AVERT, um estudo de reabilitação nas primeiras 24 horas, sugere que a terapia física imediata é bem tolerada sem se verificar um aumento de efeitos secundários ^[508].

Há poucos estudos de reabilitação para além de 1 ano após o evento agudo e os dados são inconclusivos para efectuar uma recomendação para reabilitação nesta fase ^[509].

Verificou-se uma associação entre o aumento de intensidade da reabilitação, especialmente do tempo dispendido a treinar as AVD, e a melhoria dos resultados funcionais ^[510,511]. Uma revisão sistemática das terapias de reabilitação para melhoria da função do membro superior também

sugere uma relação dose-resposta, apesar da heterogeneidade dos estudos incluídos impossibilitar a quantificação da dimensão do efeito ^[512]. Os benefícios mais evidentes foram observados nos membros inferiores e no treino geral das AVD.

A organização e “qualidade” dos cuidados pode ser mais importante que o número absoluto de horas de terapia ^[513]. Numa comparação entre um grupo multidisciplinar com especial competência em AVC e a habitual reabilitação prestada na enfermaria, o grupo com especial competência em AVC obteve melhores resultados com menos horas de terapia ^[514].

Elementos de reabilitação

Recomendações

- Recomenda-se fisioterapia mas o modo ideal de a realizar não é claramente definível (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se terapia ocupacional mas o modo ideal de a realizar não é claramente definível (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se a avaliação dos défices de comunicação, não existindo dados suficientes para recomendar tratamentos específicos (**Classe III, GCP**)
- Recomenda-se que seja fornecida informação ao doente e aos cuidadores, mas não existe evidência que suporte a existência dum serviço de apoio após alta para todos os doentes (**Classe II, Nível B**)
- Recomenda-se que a reabilitação seja considerada para todos os doentes com AVC mas existe evidência limitada que oriente o tratamento apropriado para os doentes com défices mais graves (**Classe II, Nível B**)
- A avaliação dos défices cognitivos é desejável mas não existe evidência suficiente para recomendar tratamentos específicos (**Classe I, Nível A**)
- Recomenda-se que se efectue rastreio de depressão durante a estadia hospitalar e no período de seguimento ambulatorio (**Classe IV, nível B**)
- Recomenda-se terapia farmacológica e intervenções não farmacológicas para melhoria do humor (**Classe I, Nível A**)
- Deve considerar-se a terapia farmacológica no tratamento da perturbação do controlo da expressão emocional (**Classe II, Nível B**)
- Recomenda-se o uso de antidepressivos tricíclicos ou de anticonvulsivantes no tratamento da dor neuropática após AVC em doentes seleccionados (**Classe II, Nível B**)
- Recomenda-se que o uso de toxina botulínica seja considerada no tratamento da espasticidade após AVC, embora os benefícios funcionais não sejam claros (**Classe III, Nível B**)

Os resultados dos ensaios sobre as unidades de AVC, favorecem as equipas multidisciplinares coordenadas, com especial competência em cuidados a doentes com AVC ^[515]. A composição destas equipas não está formalmente determinada mas inclui médicos com especial competência em AVC, enfermeiros, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e terapeutas da fala.

Fisioterapia

Não existe evidência clara da superioridade de um modelo de fisioterapia para reabilitação de AVC relativamente a outro ^[516,517], mas existe alguma evidência a favor de intervenções específicas. Vários estudos demonstraram que a força muscular pode melhorar de modo dependente da quantidade de treino, sem se verificar aumento da espasticidade ^[512]. A estimulação eléctrica funcional parece também aumentar a força muscular, mas a relevância clínica não é certa ^[518].

Numa revisão sistemática, não se verificou a eficácia do treino na passadeira na melhoria da marcha ^[519]. O treino electromecânico da marcha combinado com fisioterapia

pode ser mais efectivo do que a fisioterapia isolada ^[520]. Não existem dados suficientes para recomendar o uso generalizado de ortóteses ou outras ajudas técnicas ^[521].

Uma boa condição física cardiovascular pode deteriorar-se durante a fase de recuperação do AVC. Este facto limita a reabilitação activa e é um marcador de risco para futuros eventos ^[522]. Uma meta-análise demonstrou que o treino aeróbico pode melhorar a capacidade para o exercício em indivíduos com défice ligeiro a moderado após AVC ^[469].

A terapia motora induzida pela restrição inclui exercício intensivo orientado para a tarefa do membro parético, com restrição dos movimentos no membro não parético. O estudo EXCITE revela resultados positivos para este método, 3 a 9 meses após AVC num grupo de doentes estáveis do ponto de vista médico, com algum benefício a persistir até 1 ano para a mobilidade do membro superior, a persistir até ao ano ^[523].

Terapia ocupacional

Uma revisão sistemática de nove estudos que compara-

ram a terapia ocupacional (TO) baseada em actividades da vida diária (ADL) com os cuidados habituais reportaram uma melhoria dos resultados funcionais no grupo sujeito a intervenção activa ^[524]. Os dados não justificam conclusões sobre o modelo ideal de terapia ocupacional (TO).

Uma meta-análise de estudos de TO na comunidade revelou uma melhoria no desempenho em medidas de ADL. Os efeitos mais evidentes observaram-se em doentes mais idosos e com o uso de intervenções orientadas ^[525]. Intervenções específicas baseadas em ocupação dos tempos livres na terapia ocupacional (TO), não se traduziram num aumento de ADL. Um ensaio de TO em lares para doentes após AVC, revelou menor deterioração no grupo com intervenção activa ^[526]. Nenhum estudo controlado descreveu a eficácia da terapia ocupacional para além do primeiro ano após AVC.

Terapia da fala

A terapia da fala (TF) pode otimizar a segurança na deglutição e pode ajudar a comunicação. No entanto, dois ensaios formais de TF para disfagia não revelaram diferenças significativas relativamente aos cuidados habituais ^[527]. Um estudo que comparou instruções simples escritas à TF em diversos graus de disfagia, não encontrou diferença entre os dois grupos ^[528].

A afasia e a disartria são sintomas frequentes após AVC, com impacto na qualidade de vida ^[529]. Uma revisão sistemática da TF para disartria em lesões cerebrais não progressivas (AVC e traumatismo craniano), não revelou evidência do seu benefício ^[530]. Do mesmo modo, uma revisão sistemática da TF para afasia ^[531] não demonstrou evidência suficiente para uma recomendação formal ou informal do uso destas terapias. Os estudos desta revisão são estudos comunitários e com uma média de duração do tratamento de 3 meses, oferecendo assim pouca informação sobre a reabilitação aguda na enfermaria. Duas meta-análises de estudos com desenho menos robusto concluíram que a melhoria no discurso é superior se a TF for iniciada precocemente ^[532,533]. Exista pouca evidência para aconselhar o uso de terapia induzida pela restrição em doentes com afasia ^[534,535].

Serviço de apoio após alta e disponibilização de informação

Uma revisão recente comparando um serviço de apoio após alta dedicada ao AVC com os cuidados habituais, não demonstrou evidência de melhoria nas ADL ou no estado de saúde subjectivo dos cuidadores ^[536]. Numa análise de

subgrupos, para o sucesso do serviço de apoio após alta, tinham valor preditivo a idade jovem, o défice menos grave e o ênfase dado à informação sobre a doença no serviço.

Uma informação inadequada sobre a doença tem valor preditivo para má qualidade de vida nos doentes com AVC e nas suas famílias ^[537]. Existe alguma evidência de que a combinação de informação com sessões educativas melhora o conhecimento e é mais eficiente, do que fornecer apenas a informação ^[538]. À medida que o doente transita da reabilitação hospitalar para a comunidade, o envolvimento dos cuidadores na reabilitação torna-se cada vez mais importante. O treino formal aos cuidadores na prestação de cuidados, reduz os custos em meios humanos e melhora a qualidade de vida ^[539].

Outros grupos

Dependendo dos objectivos específicos do doente, pode ser apropriado incluir outros profissionais de saúde como dietistas, técnicos de ortóteses ou assistentes sociais. Apesar de existir pouca investigação formal nesta área, alguns autores argumentam que uma equipa dedicada cria um “ambiente enriquecido” que encoraja a prática de actividades de reabilitação mesmo fora dos períodos de terapia formal ^[540].

Défices cognitivos

Os défices cognitivos são frequentes após AVC e têm impacto na qualidade de vida. De momento não existe evidência da eficácia de reabilitação específica da memória ^[541]. O treino cognitivo para o défice de atenção não evidenciou nenhuma melhoria clínica significativa nas medidas de ADL ^[542]. O treino para inatensão espacial melhora os défices mas não tem impacto na melhoria das ADL ^[543]. Poucos estudos se debruçaram sobre as estratégias de treino de reabilitação na inatensão visual e apraxia, e deste modo, não se pode tirar nenhuma conclusão específica ^[544].

Sexualidade

A vida sexual pode ser afectada após AVC. Para além das limitações físicas e da comorbilidade vascular, há que considerar ainda os efeitos secundários da medicação ^[545]. Pode ser desejável discutir assuntos sexuais e íntimos com os doentes ^[546]. Dar apoio e informação é importante: muitos doentes temem, erradamente, que uma vida sexual activa possa resultar na ocorrência de outro AVC ^[547].

Complicações que afectam a reabilitação

A reabilitação pode ficar comprometida por complicações que podem ser preditores de mau resultado funcional e mortalidade. As complicações mais frequentes durante a

reabilitação hospitalar incluem depressão, ombro doloroso, quedas, alterações urinárias e pneumonia de aspiração^[548]. Algumas destas complicações são discutidas na secção “Prevenção de complicações”.

Depressão pós-AVC

A depressão pós-AVC está associada a maus resultados na reabilitação e a um pior resultado final^[549,550]. Na prática clínica, só uma minoria dos doentes deprimidos são diagnosticados e ainda menos são tratados^[551]. A depressão foi descrita em até 33% dos sobreviventes de AVC, comparativamente a 13% nos controlos emparelhados para sexo e idade^[552], mas os dados de incidência e prevalência da depressão pós-AVC em coortes com AVC são escassos^[550]. Os preditores de depressão pós-AVC no contexto da reabilitação incluem o agravamento dos défices motores, alterações cognitivas e a gravidade do AVC^[550]. Não existe consenso quanto ao melhor método para efectuar o rastreio e o diagnóstico da depressão pós-AVC. Os instrumentos de rastreio habitual de depressão podem não ser apropriados para doentes com afasia ou alterações cognitivas^[553,554].

Os antidepressivos como os inibidores selectivos da recaptção da serotonina (SSRIs) e os heterocíclicos podem melhorar o humor após AVC^[555,556], mas existe menos evidência de que possam curar um episódio depressivo major ou prevenir a depressão pós-AVC. Os SSRIs são melhor tolerados do que os heterocíclicos^[557]. Não existe evidência para recomendar psicoterapia para o tratamento ou prevenção da depressão pós-AVC^[558], no entanto a psicoterapia pode melhorar o humor. Não existe evidência clara acerca do efeito do tratamento da depressão pós-AVC na reabilitação e no resultado funcional.

A perturbação do controlo da expressão emocional é um sintoma penoso para os doentes e cuidadores. Os SSRIs podem reduzir os acessos emocionais mas o seu efeito na qualidade de vida não é claro^[559].

Dor e espasticidade

O ombro doloroso após AVC é uma situação frequente^[560] especialmente em doentes com alteração funcional do membro superior e mau estado geral, e está associado a um mau resultado. A mobilização passiva do membro parético pode ter um carácter preventivo^[561]. A estimulação eléctrica é usada frequentemente no seu tratamento mas a sua eficácia não está comprovada^[562]. Uma revisão sistemática da Cochrane revelou dados insuficientes para recomendar o uso de aparelhos de ortose na luxação do

ombro, apesar de se ter verificado uma tendência para que a imobilização do braço possa ser benéfica^[563].

Para a dor neuropática pode ter-se em conta a lamotrigina e a gabapentina^[564]. Parecem ser bem toleradas apesar de se ter de entrar em consideração com os seus efeitos cognitivos.

A espasticidade na fase crónica pode afectar negativamente as ADL (actividades da vida diária) e a Qualidade de vida^[565]. As terapias postural e pelo movimento, o relaxamento, as talas e os suportes, são habitualmente utilizados mas não existe evidência clara para tal^[563]. A toxina botulínica tem efeitos comprovados no tónus muscular dos membros superiores e inferiores mas os benefícios funcionais estão menos bem estudados^[567-569]. O uso da medicação oral (dos antiespásticos orais) está limitado pelos seus efeitos adversos^[570].

Elegibilidade para a reabilitação

A gravidade inicial do AVC é um importante factor preditivo do resultado da reabilitação^[549]. A existência de um défice prévio à ocorrência do AVC é também um importante determinante do resultado^[571]. Outros factores como o género^[572], a etiologia do AVC^[573], a idade^[574] e a topografia da lesão^[575], foram estudados como preditores potenciais do resultado funcional^[568]; no entanto, não existe evidência de que estes factores não modificáveis, devam influenciar as decisões em termos de reabilitação^[576]. A admissão numa unidade de AVC melhora o resultado de todos os AVC irrespectivamente da idade, sexo ou gravidade^[61].

Excluir doentes da reabilitação com base da dependência pré-AVC é ainda um tema controverso^[577,578]. Os doentes com défices cognitivos ou físicos mais graves foram excluídos da maioria dos ensaios de reabilitação, sendo portanto necessária cautela para extrapolar resultados para este grupo^[579]. Dados insuficientes sugerem que a reabilitação activa permite aos doentes mais graves voltar ao domicílio^[580,581]. Para os doentes incapazes de participar activamente na reabilitação, foi recomendada a mobilização passiva para prevenir contraturas ou escaras^[2]. ■

Apêndice

ESO (EUSI) Recommendation Writing Committee

Presidente: Werner Hacke, Heidelberg, Alemanha

Co-Presidentes: Marie-Germaine Bousser, Paris, França; Gary Ford, Newcastle, Reino Unido

Educação, Referenciação e Transferência do Doente e Tratamento no Serviço de Urgência

Co-Presidentes: Michael Brainin, Krems, Austria; José Ferro, Lisboa, Portugal

Membros: Charlotte Cordonnier, Lille, França; Heinrich P. Mattle, Berna, Suíça; Keith Muir, Glasgow, Reino Unido;

Peter D. Schellinger, Erlangen, Alemanha

Contribuição substancial de: Isabel Henriques, Lisboa, Portugal

Serviços de AVC e Unidades de AVC

Co-Presidentes: Hans-Christoph Diener, Essen, Alemanha; Peter Langhorne, Glasgow, Reino Unido

Membros: Antony Davalos, Barcelona, Espanha; Gary Ford, Newcastle, Reino Unido; Veronika Skvortsova, Moscovo, Russia

Imagem e Diagnóstico

Co-Presidentes: Michael Hennerici, Mannheim, Alemanha; Markku Kaste, Helsinquia, Finlândia

Membros: Hugh S. Markus, Londres, Reino Unido; E. Bernd Ringelstein, Münster, Alemanha; Rüdiger von Kummer, Dresden,

Alemanha; Joanna Wardlaw, Edinburgo, Reino Unido

Contribuição substancial de: Dr. Oliver Müller, Heidelberg, Alemanha

Prevenção Primária e Prevenção Secundária

Co-Presidentes: Philip Bath, Nottingham, Reino Unido; Didier Leys, Lille, França

Membros: Álvaro Cervera, Barcelona, Espanha; László Csiba, Debrecen, Hungria; Jan Lodder, Maastricht, Holanda;

Nils Gunnar Wahlgren, Estocolmo, Suécia

Tratamento Geral do AVC

Co-Autores: Christoph Diener, Essen, Alemanha; Peter Langhorne, Glasgow, Reino Unido

Membros: Antony Davalos, Barcelona, Espanha; Gary Ford, Newcastle, Reino Unido; Veronika Skvortsova, Moscovo, Russia

Tratamento Específico e Prevenção e Tratamento de Complicações

Co-Presidentes: Angel Chamorro, Barcelona, Espanha; Bo Norrving, Lund, Suécia

Membros: Valerica Caso, Perugia, Itália; Jean-Louis Mas, Paris, França; Victor Obach, Barcelona, Espanha; Peter A. Ringleb,

Heidelberg, Alemanha; Lars Thomassen, Bergen, Noruega

Reabilitação

Co-Presidentes: Kennedy Lees, Glasgow, Reino Unido; Danilo Toni, Roma, Itália

Membros: Stefano Paolucci, Roma, Itália; Juhani Sivenius, Kuopio, Finlândia; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg,

Suécia; Marion F. Walker, Nottingham, Reino Unido

Contribuição substancial de: Dr. Yvonne Teuschl, Dr. Isabel Henriques, Dr. Terence Quinn

Agradecemos ao Dr. Michael Shaw pelo seu apoio durante a preparação deste manuscrito.

Tabelas

Tabela 1. Classificação da evidência para testes de diagnóstico e para intervenções terapêuticas (de ^[582])

	Esquema de classificação da evidência para um teste de diagnóstico	Esquema de classificação da evidência para uma intervenção terapêutica
Classe I	Estudo prospectivo num espectro alargado de pessoas com a situação suspeita, utilizando uma norma padrão para definição de caso, no qual o teste é aplicado numa avaliação em ocultação, e permitindo a avaliação com testes apropriados de precisão diagnóstica.	Ensaio clínico controlado, aleatorizado, prospectivo com poder adequado com avaliação em ocultação do resultado numa população representativa ou uma revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados prospectivos com poder adequado com avaliação em ocultação do resultado em populações representativas. Requerem-se os seguintes pontos: a. ocultação da aleatorização b. objectivo(s) primário(s) claramente definido(s) c. critérios de exclusão/inclusão claramente definidos d. contagem adequada dos abandonos e dos cruzamentos com números suficientemente baixos, de forma a ter um potencial mínimo de viéses e. as características basais relevantes são apresentadas e são substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou existe um ajustamento estatisticamente apropriado para as diferenças
Classe II	Estudo prospectivo num espectro reduzido de pessoas com a situação suspeita ou estudo retrospectivo bem desenhado num espectro alargado de pessoas com uma situação estabelecida (por norma padrão) comparado com um espectro alargado de controlos, no qual o teste é aplicado numa avaliação em ocultação e permitindo a avaliação com testes apropriados de precisão diagnóstica.	Estudo de coorte prospectivo com grupos emparelhados numa população representativa com avaliação em ocultação do resultado que satisfaça os pontos a-e acima indicados ou um ensaio controlado, aleatorizado numa população representativa que não satisfaça um dos critérios a-e.
Classe III	Evidência proveniente de um estudo retrospectivo onde quer as pessoas com a situação estabelecida ou os controlos tem um espectro reduzido e no qual o teste é aplicado numa avaliação em ocultação.	Todos os outros ensaios controlados (incluindo controlos com história natural bem definida ou doentes servindo como os próprios controlos) numa população representativa, onde a avaliação do resultado é independente do tratamento do doente.
Classe IV	Evidência de estudos não controlados, séries de casos, descrição de casos ou opinião de peritos.	Evidência de estudos não controlados, séries de casos, descrição de casos ou opinião de peritos.

Tabela 2. Definições para os níveis de recomendação (de ^[582])

Nível A	Estabelecido como útil/preditivo ou não útil/preditivo para um teste diagnóstico ou estabelecido como eficaz, ineficaz ou perigoso para uma intervenção terapêutica; requer pelo menos um estudo de Classe I convincente ou pelo menos dois estudos Classe II consistentes e convincentes
Nível B	Estabelecido como útil/preditivo ou não útil/preditivo para um teste diagnóstico ou estabelecido como eficaz, ineficaz ou perigoso para uma intervenção terapêutica; requer pelo menos um estudo de Classe II convincente ou evidência de classe III inequívoca
Nível C	Estabelecido como útil/preditivo ou não útil/preditivo para um teste diagnóstico ou estabelecido como eficaz, ineficaz ou perigoso para uma intervenção terapêutica, requer pelo menos dois estudos de Classe III
Boas Práticas Clínicas (GCP)	A melhor prática recomendada com base na experiência do grupo que desenvolveu as recomendações. Geralmente baseado em evidência de Classe IV indicando grande incerteza clínica, as GCP podem ser úteis para os profissionais de saúde

Tabela 3. Exames de diagnóstico de urgência em doentes com AVC agudo

Em todos os doentes	
1	Imagem cerebral: TC ou IRM
2	ECG
3	<i>Testes Laboratoriais</i> Hemograma completo com plaquetas, tempo de protrombina ou INR, APTT, ionograma, glicémia PCR ou velocidade de sedimentação Avaliação química renal e hepática
Quando indicado	
4	Ultrassonografia Doppler/ Duplex transcraniano e extracraniano
5	MRA or CTA
6	IRM de difusão e perfusão ou TC de perfusão
7	Ecocardiograma (transtorácico e/ou transoesofágico)
8	Radiografia de tórax
9	Oximetria de pulso e gasimetria
10	Punção lombar
11	EEG
12	Avaliação toxicológica

Tabela 4. Requisitos recomendados para centros que orientam doentes com AVC agudo

Centros de AVC primários	Centros de AVC diferenciados
Disponibilidade de TC nas 24h	IRM / MRA / CTA
Normas e procedimentos operacionais estabelecidos para o tratamento do AVC incluindo protocolos de rtPA intravenoso 24/7	ETE
Cooperação estreita entre neurologistas, internistas e especialistas em reabilitação	Angiografia cerebral
Pessoal de enfermagem especialmente treinado	Ultrassonografia por Doppler transcraniano
Reabilitação precoce multidisciplinar na unidade de AVC incluindo Terapia da fala, Terapia ocupacional e Fisioterapia	Ultrassonografia duplex codificada a cores extracraniano e intracraniano
Investigação neurosonológica dentro de 24 horas (ultrassonografia por Doppler extracraniano)	Consulta especializada neurorradiológica, neurocirúrgica e de cirurgia vascular (incluindo redes de telemedicina)
Ecocardiograma transtorácico	Cirurgia carotídea
Exames laboratoriais (incluindo parâmetros de coagulação)	Angioplastia e <i>stenting</i>
Monitorização da pressão arterial, ECG, saturação de oxigénio, glicémia, temperatura corporal	Monitorização automatizada da oximetria de pulso, pressão arterial
Monitorização automatizada do ECG à cabeceira do doente	Rede estabelecida de estruturas de reabilitação para providenciar um processo contínuo de cuidados, incluindo colaboração com centros exteriores de reabilitação

Tabela 5. Exames laboratoriais subsequentes de acordo com o tipo de AVC e etiologia suspeita

Todos os doentes	Hemograma completo, ionograma, glucose, lípidos, creatinina, PCR ou VS
Normas e procedimentos operacionais estabelecidos para o tratamento do AVC incluindo protocolos de rtPA intravenoso 24/7	ETE
Trombose venosa cerebral, Hipercoagulabilidade	Estudo de trombofilia, AT3, mutações dos factores 2 e 5, factor 8, proteína C, proteína S, anticorpo antifosfolipídico, d-dímeros, homocisteína
Diátese hemorrágica	INR, aPTT, fibrinogénio, etc.
Vasculite ou alteração sistémica	Líquido céfalo-raquidiano, estudo de autoanticorpos, anticorpos específicos ou PCR para VIH, sífilis, borreliose, tuberculose, fungos, pesquisa de drogas ilícitas Hemoculturas
Suspeita de patologias genéticas, ex.: doenças mitocondriais (MELAS), CADASIL, anemia de células falciformes, doença de Fabry, cavernomas múltiplos, etc.	Testes genéticos

Tabela 6. Número necessário para tratar (NNT) para prevenir um AVC por ano em doentes sujeitos a cirurgia por estenose da ACI; todas as percentagens são referentes ao método NASCET (modificado de ^[583] e ^[339])

Doença	NNT para evitar um AVC/ano
Assintomática (60–99%)	85
Sintomática (70–99%)	27
Sintomática (50–69%)	75
Sintomática (>50%) em homens	45
Sintomática (>50%) em mulheres	180
Sintomática (>50%) > 75 anos	25
Sintomática (>50%) < 65 anos	90
Sintomática (>50%) < 2 semanas após o evento	25
Sintomática (>50%) > 12 semanas após o evento	625
Sintomática (≤50%)	Sem benefício

Tabela 7. Redução do risco relativo (RRR), redução do risco absoluto (RRA) e número necessário para tratar (NNT) para evitar um evento vascular major por ano em doentes com terapêutica antitrombótica (modificado de ^[319, 322, 583])

Doença	Tratamento	RRR %	RRA % por ano	NNT para evitar 1 evento por ano
AVC isquémico não-cardioembólico ou AIT	aspirina / PCB	13	1.0	100
	aspirina + DIP / PCB	28	1.9	53
	aspirina + DIP / aspirina	18	1.0	104
	Clopidogrel / PCB	23	1.6	62
	Clopidogrel / aspirina	10	0.6	166
Fibrilhação auricular (prevenção primária)	varfarina / PCB	62	2.7	37
	aspirina / PCB	22	1.5	67
Fibrilhação auricular (prevenção secundária)	varfarina / PCB	67	8	13
	aspirina / PCB	21	2.5	40

PCB: placebo. Clopidogrel. DIP: dipiridamol

Tabela 8. Redução do risco relativo (RRR), redução do risco absoluto (RRA) e número necessário para tratar (NNT) para evitar um evento vascular major por ano em doentes com controlo dos factores de risco (modificado de ^[288, 290, 294, 583])

Situação clínica	Tratamento	RRR %	RRA % por ano	NNT para evitar 1 evento por ano
População geral com pressão arterial aumentada	Anti-hipertensor	42	0.4	250
População geral com risco vascular aumentado	Inibidor-ECA	22	0.65	154
Pós-AVC / AIT com pressão arterial aumentada	Anti-hipertensor	31	2.2	45
Pós-AVC / AIT com pressão arterial normal	Inibidor-ECA ± diurético	24	0.85	118
Pós-AVC / AIT	Estatinas	16	0.44	230
	Cessaçao tabágica	33	2.3	43

Tabela 9. Risco de AVC ou morte obtido em grandes ensaios aleatorizados que compararam o tratamento endovascular e cirúrgico em doentes com estenose grave da artéria carótida. (dados de intenção de tratar; des: desconhecido)

Resultado	Qualquer AVC ou morte aos 30 dias		AVC incapacitante ou morte aos 30 dias		AVC ipsilateral após 30 dias	
	SAC n (%)	EAC n (%)	SAC n (%)	EAC n (%)	SAC n (%)	EAC n (%)
CAVATAS ^[347]	25 (10.0)	25 (9.9)	16 (6.4)	15 (5.9)	6+	10+
SAPPHIRE ^[346]	8 (4.8)	9 (5.4)	des	des	des	des
SPACE ^[345, 584]	46 (7.7)	38 (6.5)	29 (4.8)	23 (3.9)	4 (0.7)*	1 (0.2)*
EVA3S ^[344]	25 (9.6)	10 (3.9)	9 (3.4)	4 (1.5)	2 (0.6)*	1 (0.3)*

+: Duração do seguimento 1.95 anos em média; *: após 6 meses

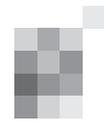
Referências

As referências importantes para tópicos especiais estão assinaladas com marcas [••, •••].

- European Stroke Initiative: European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:335-351.
- The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovascular Disease* 2003;16:311-337.
- Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W: Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
- Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V: Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol* 2000;7:5-10.
- Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z: Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005;366:1773-1783.
- O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST: Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.
- Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
- Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL: AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30:2502-2511.
- Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, Starke RD, Todd HW, Viste KM, Gircus M, Shephard T, Emr M, Shwayder P, Walker MD: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. *Brain Attack Coalition. JAMA* 2000;283:3102-3109.
- Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, Koroshetz W, Marler JR, Booss J, Zorowitz RD, Croft JB, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley CM, Connors JJ, Rose-DeRenz J, Emr M, Warren M, Walker MD: Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005;36:1597-1616.
- Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole J, Easton JD, Adams HP, Jr., Brass LM, Hobson RW, 2nd, Brott TG, Sternau L: Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998;29:554-562.
- Diener HC, Allenberg JR, Bode C, Busse O, Forsting F, Grau AJ, Haberl RL, Hacke W, Hamann GF, Hennerici M, Grond K, Ringelstein B, Ringelstein PA. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Diener HC, ed. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2005.
- Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannon DS, Crijsns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Jr., Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A: ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;104:2118-2150.
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraza TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-1633.
- Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J: European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol* 2000;7:607-623.
- Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: cosponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
- The National Board of Health and Welfare: Swedish National Guidelines for the Management of Stroke, Version for Health and Medical Personnel 2000;. 2000:Article number: 2002-2102-2001.
- Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A: Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:231-241.
- Kwan J, Hand P, Sandercock P: A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-121.
- Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL: Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. *Neuroepidemiology* 2001;20:65-76.
- Ferro J, Melo T, Oliveira V, Crespo M, Canhão P, Pinto A: An analysis of the admission delay of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:72-75.
- Moser D, Kimble L, Alberts M, Alonzo A, Croft J, Dracup K, Evenson K, Go A, Hand M, Kothari R, Mensah G, Morris D, Pancioli A, Riegel B, Zerwic J: Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke (a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation* 2006;114:168-182.
- Gil Nunez A, Vivancos Mora J: Organization of medical care in acute stroke (importance of a good network). *Cerebrovasc Dis* 2004;17:1.
- Keskin O, Kalemoglu M, Ulusoy R: A clinic investigation into pre-hospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract* 2005;14:408-412.
- Chang K, Tseng M, Tan T: Prehospital delay after acute stroke in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke* 2004;35:700-704.
- Yu R, San Jose M, Manzanilla B, Oris M, Gan R: Sources and reasons for delays in the care of acute stroke patients. *J Neurol Sci* 2002;199:49-54.
- Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Kerr F, Dewey H: The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke* 2007;38:2765-2770.
- Wein TH, Staub L, Felberg R, Hickenbottom SL, Chan W, Grotta JC, Demchuk AM, Groff J, Bartholomew LK, Morgenstern LB: Activation of emergency medical services for acute stroke in a nonurban population: the T.L.L. Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2000;31:1925-1928.
- Rosamond W, Evenson K, Schroeder E, Morris D, Johnson A, Brice

- J: Calling emergency medical services for acute stroke: a study of 9-1-1 tapes. *Prehosp Emerg Care* 2005;9:19-23.
31. Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, Tanne D: Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. *Stroke* 2006;37:1248-1253.
 32. Montaner J, Vidal C, Molina C, Alvarez-Sabin J: Selecting the target and the message for a stroke public education campaign: a local survey conducted by neurologists. *Eur J Epidemiol* 2001;17:581-586.
 33. Porteous GH, Corry MD, Smith WS: Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp Emerg Care* 1999;3:211-216.
 34. DeLemos C, Atkinson R, Croopnick S, Wentworth D, Akins P: How effective are "community" stroke screening programs at improving stroke knowledge and prevention practices? Results of a 3-month follow-up study. *Stroke* 2003;34:e247-249.
 35. Agyeman O, Nedeltchev K, Arnold M, Fischer U, Remonda L, Isenegger J, Schroth G, Mattle H: Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:963-966.
 36. Harraf F, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Kalra L: A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *Bmj* 2002;325:17.
 37. Schneider A, Pancioli A, Khoury J, Rademacher E, Tuchfarber A, Miller R, Woo D, Kissela B, Broderick J: Trends in community knowledge of the warning signs and risk factors for stroke. *JAMA* 2003;289:343-346.
 38. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Kappeler L, Mattle H: Low awareness of transient ischemic attacks and risk factors of stroke in a Swiss urban community. *J Neurol* 2007;254:179-184.
 39. Müller-Nordhorn J, Nolte C, Rossnagel K, Jungehülsing G, Reich A, Roll S, Villringer A, Willich S: Knowledge about risk factors for stroke. A population-base survey with 28 090 participants. *Stroke* 2006;37:946-950.
 40. Parahoo K, Thompson K, Cooper M, Stringer M, Ennis E, McCollam P: Stroke: awareness of the signs, symptoms and risk factors—a population-based survey. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:134-140.
 41. Evcı E, Memis S, Ergin F, Beser E: A population-based study on awareness of stroke in Turkey. *Eur J Neurol* 2007;14:517-522.
 42. Sug Yoon S, Heller R, Levi C, Wiggers J, Fitzgerald P: Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an Australian urban population. *Stroke* 2001;32:1926-1930.
 43. Pandian J, Jaison A, Deepak S, Kalra G, Shamsher S, Lincoln D, Abraham G: Public awareness of warning symptoms/risk factors//and treatment of stroke in northwest India. *Stroke* 2005;36:644-648.
 44. DuBard C, Garrett J, Gizlice Z: Effect of language on heart attack and stroke awareness among U.S. Hispanics. *Am J Prev Med* 2006;30:189-196.
 45. Luiz T, Moosmann A, Koch C, Behrens S, Daffertshofer M, Ellinger K: [Optimized logistics in the prehospital management of acute stroke]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36:735-741.
 46. Schmidt N, Huwel J, Weisner B: [Causes of a prolonged prehospital phase in patients admitted to a stroke unit. Can it be influenced by campaigns to educate the public?]. *Nervenarzt* 2005;76:181-185.
 47. Alberts M, Perry A, Dawson D, Bertels C: Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke* 1992;23:352-356.
 48. Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley EC J, Levy D, Marler J: Urgent therapy for acute stroke. Effects of a stroke trial on untreated patients. *Stroke* 1994;25:2132-2137.
 49. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F: Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007;38:2115-2122.
 50. Morgenstern L, Staub L, Chan W, Wein T, Bartholomew L, King M, Felberg R, Burgin W, Groff J, Hickenbottom S, Saldin K, Demchuk A, Kalra A, Dhingra A, Grotta J: Improving delivery of acute stroke therapy: The TLL Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2002;33:160-166.
 51. Morgenstern L, Bartholomew L, Grotta J, Staub L, King M, Chan W: Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2003;163:13-18.
 52. Wojner-Alexandrov A, Alexandrov A, Rodriguez D, Persse D, Grotta J: Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). *Stroke* 2005;36
 53. Kwan J, Hand P, Sandercock P: Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. *QJM* 2004;97:273-279.
 54. Behrens S, Daffertshofer M, Interthal C, Ellinger K, van Ackern K, Hennerici M: Improvement in stroke quality management by an educational programme. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:262-266.
 55. Billings-Gagliardi S, Fontneau N, Wolf M, Barrett S, Hademenos G, Mazor K: Educating the next generation of physicians about stroke: incorporating stroke prevention into the medical school curriculum. *Stroke* 2001;1:12.
 56. Wang M, Lavine S, Soukiasian H, Tabrizi R, Levy M, Giannotta S: Treating stroke as a medical emergency: a survey of resident physicians' attitudes toward «brain attack» and carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001;48
 57. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P: Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke* 2002;33:153-159.
 58. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM: Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-1020.
 59. Camerlingo M, Casto L, Censori B, Ferraro B, Gazzaniga G, Partziguian T, Signore M, Panagia C, Fascendini A, Cesana BM, Mamoli A: Experience with a questionnaire administered by emergency medical service for pre-hospital identification of patients with acute stroke. *Neuro Sci* 2001;22:357-361.
 60. Nor A, Mc Allister C, Louw S, Dyker A, Davis M, Jenkinson D, Ford G: Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs using the Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke* 2004;35
 61. ••• Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000197.
 62. Stroke Unit Trialists' Collaboration: A systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *Br Med J* 1997;314
 63. Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley E, Levy D, Marler J: Time of hospital presentation in patients with acute stroke. *Arch Intern Med* 1993;22:22.
 64. Harbison J, Massey A, Barnett L, Hodge D, Ford G: Rapid ambulance protocol for acute stroke. *Lancet* 1999;353
 65. Sobesky J, Frackowiak M, Zaro Weber O, Hahn M, Möller-Hatmann W, Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Jacobs A, Heiss W: The cologne stroke experience: safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2007;24
 66. Thomas SH, Kociszewski C, Schwamm LH, Wedel SK: The evolving role of helicopter emergency medical services in the transfer of stroke patients to specialized centers. *Prehosp Emerg Care* 2002;6:210-214.
 67. Svenson J, O'Connor J, Lindsay M: Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. *Air Med J* 2006;25:170-172.
 68. Silliman S, Quinn B, Huggert V, Merino J: Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke* 2003;34
 69. Diaz M, Hendey G, Winters R: How far is by air? The derivation of an air: ground coefficient. *J Emerg Med* 2003;24
 70. Diaz M, Hendey G, Bivins H: When is helicopter faster? A comparison of helicopter and ground ambulance transport times. *J Trauma* 2005;148-53
 71. Silbergleit R, Scott P, Lowell M, Silbergleit R: Cost-effectiveness of helicopter transfer of stroke patients for thrombolysis. *Acad Emerg Med* 2003;10
 72. Shafiqat S, Kvedar J, Guanci M, Chang Y, Schwamm L: Role for telemedicine in acute stroke: feasibility and reliability of remote administration of the NIH Stroke Scale. *Stroke* 1999;30:
 73. Wiborg A, Widder B et al: Telemedicine to improve stroke care in rural areas. *Stroke*, 2003;34
 74. Handschu R, Littmann R, Reulbach U, Gaul C, Heckmann J, Neundorfer B, Scibor M: Telemedicine in emergency evaluation of acute stroke: interrater agreement in remote video examination with a novel multimedia system. *Stroke* 2003;34:
 75. Wang S, Lee S, Pardue C, Ramsingh D, Waller J, Gross H, 3rd NF, Hess D, Adams R: Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health Stroke Scale via telestroke. *Stroke* 2003;34
 76. Audebert H, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kuhn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein G, Haberl R, Horn M: Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 2005;36:287-291.
 77. Audebert H, Kukla C, Vatankhah B, Glotzler B, Schenkel J, Hofer S, Fürst A, Haberl R: Comparison of tissues plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria, Germany. *Stroke* 2006;37:1822-1827.
 78. Hess D, Wang S, Hamilton W, Lee S, Pardue C, Waller J, Gross H, Nichols F, Hall C, Adams R: REACH: clinical feasibility of a rural telestroke network. *Stroke* 2005;36:
 79. Schwab S, Vatankhah B, Kukla C, Hauchwitz M, Bogdahn U, Furst

- A, Audebert HJ, Horn M: Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology* 2007;69:898-903.
80. Audebert H, Schenkel J, Heuschmann P, Bogdahn U, Haberl R: Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemed Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. *Lancet Neurol* 2006;5:742-748.
 81. Schwamm L, Rosenthal E, Hirshberg A, Schaefer P, Little E, Kvedar J, Petkovska I, Koroshetz W, Levine S: Virtual TeleStroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. *Acad Emerg Med* 2004;11:1193-1197.
 82. Bélvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo M, Pons J, Coma E, García-Alfranca F, Jiménez-Fàbrega X, Martí-Vilalta J: Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona//Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005;19
 83. de la Ossa NP, Sanchez-Ojanguren J, Palomerias E, Millan M, Arenillas JF, Dorado L, Guerrero C, Abilleira S, Davalos A: Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2008;[early online]
 84. Giles MF, Rothwell PM: Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-1072.
 85. Lavallee PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Leseche G, Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P: A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-960.
 86. •• Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Carasco-Alexander F, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z: Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-1442.
 87. Kwan J, Sandercock P: In-hospital care pathways for stroke: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2003;34:587-588.
 88. Suzuki M, Imai A, Honda M, Kobayashi K, Ohtsuka S: Role of a critical pathway for door-to-CT-completion interval in the management of acute ischemic stroke patients in the emergency room. *Keio J Med* 2004;53:247-250.
 89. Mehdhiratta M, Woolfenden A, Chapman K, Johnston D, Schulzer M, Beckman J, Teal P: Reduction in IV t-PA door to needle times using an Acute Stroke Triage Pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33:214-216.
 90. NINDS rt-PA Stroke Study Group: A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke. Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997;28:1530-1540.
 91. Acker J, Pancioli A, Crocco T, Eckstein M, Jauch E, Larrabee H, Meltzer N, Mergendahl W, Munn J, Prentiss S, Sand C, Saver J, Eigel B, Gilpin B, Schoeberl M, Solis P, Bailey J, Horton K, Stranne S: American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems//Stroke Council. Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council. *Stroke* 2007;38:3097-3115.
 92. Alberts M, Latchaw R, Selman W, Shephard T, Hadley M, Brass L, Koroshetz W, Marler J, Booss J, Zorowitz R, Croft J, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley C, Connors J, Rose-DeRenzy J, Emr M, Warren M, Walker M: Brain Attack Coalition. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005;36:1597-1616.
 93. Douglas VC, Tong DC, Gillum LA, Zhao S, Brass LM, Dostal J, Johnston SC: Do the Brain Attack Coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke? *Neurology* 2005;64:422-427.
 94. Alvarez Sabín J, Molina C, Abilleira S, Montaner J, García F, Alijotas J: "Stroke code". Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke. *Med Clin (Barc)* 1999;113:481-483.
 95. Lindsberg P, Häppölä O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M: Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006;67:334-336.
 96. Hamidon B, Dewey H: Impact of acute stroke team emergency calls on in-hospital delays in acute stroke care. *J Clin Neurosci* 2007;14:831-834.
 97. Goldstein L, Simel D: Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005;293:2391-2402.
 98. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw S, Ford G: Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 2003;34
 99. Hand P, Kwan J, Lindley R, Dennis M, Wardlaw J: Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: The Brain Attack Study. *Stroke* 2006;37:769-775.
 100. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Ford GA: The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 2005;4:727-734.
 101. Mitchell J, Ballard D, Whisnant J, Ammering C, Samsa G, Matchar D: What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996;27:1937-1943.
 102. Goldstein L, Matchar D, Hoff-Lindquist J, Samsa G, Study HRVS: Neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003;61:792-796.
 103. Tilley B, Lyden P, Brott T, Lu M, Levine S, Welch K: Total Quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *Arch Neurol* 2007;30
 104. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J: Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994;25:2220-2226.
 105. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, Brainin M: Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke* 2007;38
 106. Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W: The main components of stroke unit care: results of a European expert survey. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:344-352.
 107. LaMonte MP, Bahouth MN, Hu P, Pathan MY, Yarbrough KL, Gunawardane R, Crarey P, Page W: Telemedicine for acute stroke: triumphs and pitfalls. *Stroke* 2003;34:725-728.
 108. Wu O, Langhorne P: The challenge of acute-stroke management: Does telemedicine offer a solution? *International Journal of Stroke* 2006;1:201-207.
 109. Ronning OM, Guldvog B, Stavem K: The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:631-634.
 110. Seenan P, Long M, Langhorne P: Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke* 2007;38:1886-1892.
 111. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A: Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 2007;369:299-305.
 112. Walsh T, Cotter S, Boland M, Grealley T, O'Riordan R, Lyons D: Stroke unit care is superior to general rehabilitation unit care. *Ir Med J* 2006;99:300-302.
 113. Launois R, Giroud M, Megnigbeto AC, Le Lay K, Presente G, Mahagne MH, Durand I, Gaudin AF: Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke* 2004;35:770-775.
 114. Epifanov Y, Dodel R, Haacke C, Schaeff M, Schoffski O, Hennerici M, Back T: Costs of acute stroke care on regular neurological wards: a comparison with stroke unit setting. *Health Policy* 2007;81:339-349.
 115. Patel A, Knapp M, Perez I, Evans A, Kalra L: Alternative strategies for stroke care: cost-effectiveness and cost-utility analyses from a prospective randomized controlled trial. *Stroke* 2004;35:196-203.
 116. ••• Brady BK, McGahan L, Skidmore B: Systematic review of economic evidence on stroke rehabilitation services. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21:15-21.
 117. Moodie M, Cadilhac D, Pearce D, Mihalopoulos C, Carter R, Davis S, Donnan G: Economic evaluation of Australian stroke services: a prospective, multicenter study comparing dedicated stroke units with other care modalities. *Stroke* 2006;37:2790-2795.
 118. Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM: Stroke rehabilitation 2007: what should it be? *International Journal of Stroke* 2007;2:191-200.
 119. Langhorne P, Pollock A: What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002;31:365-371.
 120. Teasell R, Foley N, Bhogal S, Bagg S, Jutai J: Evidence-based practice and setting basic standards for stroke rehabilitation in Canada. *Top Stroke Rehabil* 2006;13:59-65.
 121. Langhorne P, Dey P, Woodman M, Kalra L, Wood-Dauphinee S, Patel N, Hamrin E: Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. *Age Ageing* 2005;34:324-330.
 122. Fryback D, Thornbury J: The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;88-94.
 123. Schramm P, Schellinger P, Klotz E, Kallenberg K, Fiebich J, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K: Comparison of perfusion CT and CTA source images with PWI and DWI in patients with acute stroke < 6 h. *Stroke* 2004;35:1562-1568.
 124. Barber P, Hill M, Eliasziw M, Demchuk A, Warwick Pexman J, Hudon M, Tomanek A, Frayne R, Buchan A: Neuroimaging of the



brain in acute ischemic stroke: A comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1528-1533

125. Hand P, Wardlaw J, Rowat A, Haisma J, Lindley R, Dennis M: MR brain imaging in patients with acute stroke - feasibility and patient-related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1525-1527.

126. ••• The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 1995;333:1581-1587.

127. ••• Wardlaw J, Keir S, Dennis M: The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *JNNP* 2003;74:77-81.

128. ••• Kidwell C, Chalela J, Saver J, S S, Hill M, Demchuk A, Butman J, Patronas N, Alger J, Latour L, Luby M, Baird A, Leary M, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca J, Davis S, Dunn B, Todd J, Ezzeddine M, Haymore J, Lynch J, Davis L, Warach S: Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1923-1930.

129. ••• Schellinger PD, Fiebach JB: Intracranial hemorrhage: the role of magnetic resonance imaging. *Neurocrit Care* 2004;1:31-45.

130. Wardlaw JM, Keir SL, Seymour J, Lewis S, Sandercock PA, Dennis MS, Cairns J: What is the best imaging strategy for acute stroke? *Health Technol Assess* 2004;8:iii, ix-x, 1-180.

131. ••• Chalela J, Kidwell C, Nentwich L, Luby M, Butmann J, Demchuk A, Hill M, Patronas N, Latour L, Warach S: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369:293-298.

132. von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W: Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke by computed tomography. *Radiology* 2001;219:95-100.

133. von Kummer R, Allen K, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier D, Hacke W: Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-333.

134. Barber P, Demchuk A, Zhang J, Buchan A: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*. 2000;355:1670-1674

135. Wardlaw J, Mielke O: Early signs of brain infarction at CT: Observer reliability and Outcome after thrombolytic treatment - systematic review. *Radiology* 2005;235:444-453.

136. Wardlaw J, West T, Sandercock P, Lewis S, Mielke O: The International Stroke Trials Collaborative Group: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *JNNP* 2003;74:452-458.

137. von Kummer R: Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology*. 1998;51 (Suppl 3):S50-S52

138. Wardlaw J, Farrall A, Perry D, von Kummer R, Mielke O, Moulin T, Ciccone A, Hill M: Factors influencing detection of early CT signs of cerebral ischaemia - an internet-based, international, multi-observer study. *Stroke* 2007;38:1250-1256.

139. von Kummer R, Meyding-Lamadé U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K: Sensitivity and prognostic value of early computed tomography in middle cerebral artery trunk occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:9-15.

140. Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R: Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT. *J Neuroimaging* 2004;14:42-48.

141. Dzialowski I, Weber J, Klotz E, Görlicke S, Dörfler A, Forsting M, von Kummer R: CT Monitoring of Ischemic Brain Tissue Water Content During Middle Cerebral Artery Occlusion and Reperfusion. *Radiology* 2007;243:720-726.

142. Hill M, Rowley H, Adler F, Eliasiewicz M, Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Roberts H, Dillon W, Fischbein N, Firszt C, Schulz G, Buchan A: Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003;34:1925-1931.

143. Patel S, Levine S, Tilley B, Grotta J, Lu M, Frankel M, Haley E, Brott T, Broderick J, Horowitz S, Lyden P, Lewandowski C, Marler J, Welch K: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-2838.

144. •• Dimigen M, Keir S, Dennis M, Wardlaw J: Long-term visibility of primary intracerebral hemorrhage on magnetic resonance imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:104-108.

145. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno F, Schaefer P, Furie K, Chang Y, Rordorf G, Schwamm L, Gonzalez R, Koroshetz W: "Footprints" of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:177-186.

146. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell C, Alger J, Thomalla G, Eckert B, Wittkugel O, Weiller C, Zeumer H, Röther J: Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke* 2004;35:514-519.

147. •• Oppenheim C, Lamy C, Touze E, Calvet D, Hamon M, Mas JL, Meder JF: Do transient ischemic attacks with diffusion-weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1782-1787.

148. Wardlaw J, Keir S, Bastin M, Armitage P, Rana A: Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002;59:1381-1387.

149. Hand P, Wardlaw J, Rivers C, Armitage P, Bastin M, Lindley R, Dennis M: MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006;66:1159-1163.

150. Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, Wardlaw J: Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke* 2007;38:3158-3164.

151. Wintermark M, Reichhart M, Thiran J, Maeder P, Chaloron M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meul R: Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51:417-432.

152. Lev M, Gonzalez R, Schaefer P, Koroshetz W, Dillon W, Wintermark M: Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage. *Stroke* 2006;37:1334-1339.

153. ••• Kane I, Sandercock P, Wardlaw J: Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review of the evidence to date. *JNNP* 2007;78:485-490.

154. •• Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282:2003-2011.

155. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Budingon C, Diana A, Pangalu A, Schroth G, Baumgartner RW: Comparison of Intraarterial and Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke With Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign. *Stroke* 2008;39:379-383.

156. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Degado P, Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina C: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion. An independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301-2305.

157. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle H: NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-2125.

158. Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern G: Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurology* 2005;5:835-840.

159. Coutts S, Simon J, Tomanek A, Barber P, Chan J, Hudon M, Mitchell J, Frayne M, Buchan A, Demchuk A: Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003;34:1681-1683.

160. ••• Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrini E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517.

161. ••• Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams K, Latronico N: Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-1339.

162. Carpenter T, Armitage P, Bastin M, Wardlaw J: DSC Perfusion MRI - Quantification and reduction of systematic errors arising in areas of reduced cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 2006;56:1342-1349.

163. Rivers C, Wardlaw J, Armitage P, Bastin M, Carpenter T, Cvorov V, Hand P, Dennis M: Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke*. 2006;37:98-104.

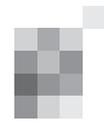
164. Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar J, Silva Y, Serena J, Castillo J: The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004;62:2187-2192.

165. Kent D, Hill M, Ruthazer R, Coutts S, Demchuk A, Dzialowski I,

- Wunderlich O, von Kummer R: „Clinical-CT mismatch“ and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1695-1699.
166. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J: Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007;130:1988-2003.
 167. Fiehler J, Albers G, JM B, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim J, Liebeskind D, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger P, Trenkler J, Group. ftMS: Bleeding Risk Analysis in Stroke Imaging Before Thrombolysis (BRASIL). Pooled Analysis of T2*-Weighted Magnetic Resonance Imaging Data From 570 Patients. *Stroke* 2007;38:2738-2744.
 168. Forsting M, Wanke I: Funeral for a friend. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
 169. Willinsky R, Taylor S, Terbrugge K, Farb R, Tomlinson G, Montanera W: Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003;227:522-528.
 170. ••• Wardlaw J, Chappell F, Best J, Wartolowska K, Berry E, on behalf of the NHS R & D Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group: Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-1512.
 171. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J: Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-182.
 172. Flossmann E, Rothwell P: Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126:1940-1954.
 173. Khan S, Cloud G, Kerry S, Markus H: Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218-1225.
 174. Postert T, Federlein J, Przuntek H, Buttner T: Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:857-862.
 175. Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC: Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001;103:2897-2902.
 176. Droste D, Jurgens R, Nabavi D, Schuierer G, Weber S, Ringelstein E: Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke* 1999;30:2302-2306.
 177. Droste D, Jurgens R, Weber S, Tietje R, Ringelstein E: Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke* 2000; 31: 920-3. *Stroke* 2000;31:920-923.
 178. Droste D, Nabavi D, Kemeny V, Schulte-Altendorneburg G, Ritter M, Weber S, Ringelstein E: Echocontrast enhanced transcranial colour-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. *Acta Neurol Scand* 1998;98:198-199.
 179. Ringelstein E, Van Eyck S, Mertens I: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide. *Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:162-168.
 180. ••• Nederkooon P, van der Graaf Y, Hunink M: Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
 181. Markus H, Cullinane M: Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457-467.
 182. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch C, Goertler M: Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1057-1062.
 183. Ringelstein E, Droste D, Babikian V, Evans D, Grosset D, Kaps M, Markus H, Russell D, Siebler M: International Consensus Group on Microembolus Detection. Consensus on microembolus detection by TCD. *Stroke* 1998;29:725-729.
 184. Markus H, MacKinnon A: Asymptomatic embolisation, detected by Doppler ultrasound, predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971-975.
 185. Markus H, Droste D, Kaps M, Larrue V, Lees K, Siebler M, Ringelstein E: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection; the CARESS Trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
 186. Klötzsch C, Janssen G, Berlit P: Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994;44:1603-1606.
 187. Rothwell P, Buchan A, Johnston S: Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol* 2005;5:323-331.
 188. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M: Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-2458.
 189. Crisostomo R, Garcia M, Tong D: Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003;34:932-937.
 190. Coutts S, Simon J, Eliasziw M, Sohn C, Hill M, Barber P, Palumbo V, Kennedy J, Roy J, Gagnon A, Scott J, Buchan A, Demchuk A: Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005;57:848-854.
 191. Redgrave J, Coutts S, Schulz U, Briley D, Rothwell P: Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2007;38:1482-1488.
 192. Douglas V, Johnston C, Elkins J, Sidney S, Gress D, Johnston GS: Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:2894-2898.
 193. Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen GG: Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci* 2005;234:99-103.
 194. Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B: Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006;259:592-597.
 195. Tatschl C, Stollberger C, Matz K, Yilmaz N, Eckhardt R, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M: Insular involvement is associated with QT prolongation: ECG abnormalities in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:47-53.
 196. Gunalp M, Atalar E, Coskun F, Yilmaz A, Aksoy S, Aksu NM, Sivri B: Holter monitoring for 24 hours in patients with thromboembolic stroke and sinus rhythm diagnosed in the emergency department. *Adv Ther* 2006;23:854-860.
 197. Douen AG, Pageau N, Medic S: Serial Electrocardiographic Assessments Significantly Improve Detection of Atrial Fibrillation 2.6-Fold in Patients With Acute Stroke. *Stroke* 2008;Epub ahead of print
 198. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M: Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007;38:2935-2940.
 199. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R: Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647-1651.
 200. Lerakis S, Nicholson WJ: Part I: use of echocardiography in the evaluation of patients with suspected cardioembolic stroke. *Am J Med Sci* 2005;329:310-316.
 201. Kapral MK, Silver FL: Preventive health care, 1999 update: 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Cmaj* 1999;161:989-996.
 202. de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, Bollen EL, Bax JJ: Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke* 2006;37:2531-2534.
 203. Chiarella F, Santoro E, Domenicucci S, Maggioni A, Vecchio C: Pre-discharge two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombosis after acute myocardial infarction in the GISSI-3 study. *Am J Cardiol* 1998;81:822-827.
 204. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG: Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-1626.
 205. Kurth T, Moore S, Gaziano J, Kase C, Stampfer M, Berger K, Buring J: Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med* 2006;166:1403-1409.
 206. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
 207. Neal B, MacMahon S, Chapman N: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2000;356:1955-1964.
 208. Staessen J, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze G, Birkenhager W, Bulpitt C, de Leeuw P, Dollery C, Fletcher A, Forette F, Leonetti G,

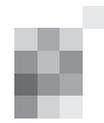
- Nachev C, O'Brien E, Rosenfeld J, Rodicio J, Tuomilehto J, Zanchetti A: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The systolic hypertension in europe (syst-eur) trial investigators. *Lancet* 1997;350:757-764.
209. Gueyffier E, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coepe J: Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet* 1999;353:793-796.
210. •• Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waelder B, Williams B, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536.
211. ••• Mancia G: Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro- and microvascular events. *J Hypertens Suppl* 2007;25 Suppl 1:S7-12.
212. Black H, Elliott W, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White W, Neaton J, Grimm R, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber M, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders R: Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (convince) trial. *JAMA* 2003;289:2073-2082.
213. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
214. Kizer J, Dahlof B, Kjeldsen S, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm L, Nieminen M, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Wachtell K, Edelman J, Snapinn S, Harris K, Devereux R: Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:46-52.
215. ALLHAT investigators: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
216. Ekblom T, Linjer E, Hedner T, Lanke J, De Faire U, Wester PO, Dahlof B, Schersten B: Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. *Blood Press* 2004;13:137-141.
217. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-2012.
218. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
219. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-1157.
220. ••• Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
221. ••• Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul P: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
222. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
223. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.
224. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717-720.
225. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937-941.
226. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993;269:232-236.
227. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-160.
228. Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A: Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: The jacc study. *Am J Epidemiol* 2005;161:170-179.
229. Qureshi A, Suri M, Kirmani J, Divani A: Cigarette smoking among spouses: Another risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005;36:74-76.
230. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Bmj* 1989;298:789-794.
231. Ong M, Glantz S: Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces. *Am J Med* 2004;117:32-38.
232. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J: Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-588.
233. Mukamal K, Ascherio A, Mittleman M, Conigrave K, Camargo C, Kawachi I, Stampfer M, Willett W, Rimm E: Alcohol and risk for ischemic stroke in men: The role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005;142:11-19.
234. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen CS, Duan X, Chen J, Wildman RP, Klag MJ, He J: Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann Neurol* 2007
235. Lee C, Folsom A, Blair S: Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-2481.
236. Deplanque D, Masse I, Lefebvre C, Libersa C, Leys D, Bordet R: Prior tia, lipid-lowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. *Neurology* 2006;67:1403-1410.
237. Joshupura K, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Hennekens CH, Spiegelman D, Willett WC: Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-1239.
238. He K, Song Y, Daviglus M, Liu K, Van Horn L, Dyer A, Goldbourt U, Greenland P: Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538-1542.
239. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM: Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007.
240. Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: The JACC study. *Stroke* 2006;37:20-26.
241. He K, Merchant A, Rimm E, Rosner B, Stampfer M, Willett W, Ascherio A: Dietary fat intake and risk of stroke in male us health-care professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:777-782.
242. Howard B, Van Horn L, Hsia J, Manson J, Stefanick M, Wassertheil-Smoller S, Kuller L, LaCroix A, Langer R, Lasser N, Lewis C, Limacher M, Margolis K, Mysiw W, Ockene J, Parker L, Perri M, Phillips L, Prentice R, Robbins J, Rossouw J, Sarto G, Schatz I, Snetselaar L, Stevens V, Tinker L, Trevisan M, Vitolins M, Anderson G, Assaf A, Bassford T, Beresford S, Black H, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix S, Hubbell F, Johnson K, Kotchen J: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
243. Kurth T, Gaziano J, Berger K, Kase C, Rexrode K, Cook N, Buring J, Manson J: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-2562.
244. Kurth T, Gaziano J, Rexrode K, Kase C, Cook N, Manson J, Buring J: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992-1998.
245. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P: Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med* 2007;167:1420-1427.

246. Neter J, Stam B, Kok F, Grobbee D, Geleijnse J: Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884.
247. Curioni C, Andre C, Veras R: Weight reduction for primary prevention of stroke in adults with overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006062
248. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, Seppanen R, Hakala P, Rajala T, Ronnema T: Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:188-197.
249. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan N, Greenland P, Heckbert S, Johnson K, Manson J, Sidney S, Trevisan M: Calcium/vitamin d supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-854.
250. Tornwall M, Virtamo J, Korhonen P, Virtanen M, Albanes D, Huttunen J: Postintervention effect of alpha tocopherol and beta carotene on different strokes: A 6-year follow-up of the alpha tocopherol, beta carotene cancer prevention study. *Stroke* 2004;35:1908-1913.
251. *** Miller E, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma R, Appel L, Guallar E: Meta-analysis: High-dosage vitamin e supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
252. The Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.
253. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006;113:1335-1343.
254. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-1882.
255. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1-8.
256. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
257. *** Gabriel S, Carmona L, Roque M, Sanchez G, Bonfill X: Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002229.
258. Brunner R, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, Mason E, Brzyski R, Ockene J, Assaf A, LaCroix A, Matthews K, Wallace R: Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: Results from the women's health initiative randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976-1986.
259. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
260. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S, et al.: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-316.
261. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
262. ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-1300.
263. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
264. de Gaetano G: Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89-95.
265. Iso H, Hennekens C, Stampfer M, Rexrode K, Colditz G, Speizer F, Willett W, Manson J: Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1764-1771.
266. Bartolucci A, Howard G: Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746-750.
267. *** Berger J, Roncaglioni M, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown D: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-313.
268. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
269. *** Bhatt D, Fox K, Hacke W, Berger P, Black H, Boden W, Cacoub P, Cohen E, Creager M, Easton J, Flather M, Haffner S, Hamm C, Hankey G, Johnston S, Mak K, Mas J, Montalescot G, Pearson T, Steg P, Steinhubl S, Weber M, Brennan D, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol E: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
270. Hobson R, 2nd, Krupski W, Weiss D: Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. Va cooperative study group on asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1993;17:257-263.
271. Engelter S, Lyrer P: Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003
272. *** Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
273. *** Rash A, Downes T, Portner R, Yeo W, Morgan N, Channer K: A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-156.
274. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roaloe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
275. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): A randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
276. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenberghe JP, Briet E: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-17.
277. *** Chambers BR, Donnan GA: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001923.
278. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
279. *** Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
280. *** North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 1991;325:445-453.
281. Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF: Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). *ACAS Investigators. Stroke* 2000;31:2330-2334.
282. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA: New evidence for stroke prevention: Scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-1395.
283. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-212.
284. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group: Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Mayo Clin Proc* 1992;67:513-518.
285. Derdeyn C: Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: Trial, it. *Stroke* 2007;38:715-720.
286. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P: Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-2748.
287. Group P: Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-717.
288. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.



289. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J: Use of ramipril in preventing stroke: Double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699-702.
290. PROGRESS collaborative group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
291. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, Jones D, Materson B, Oparil S, Wright J, Roccella E: The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
292. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener H: Morbidity and mortality after stroke: eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-1226.
293. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865-873.
294. •• Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph A, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch K, Zivin J: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
295. •• Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodriguez-Yanez M, Garcia-Gil M, Leira R, Lizasoain I, Serena J, Vivancos J, Moro MA, Davalos A, Castillo J: Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69:904-910.
296. Vivekananthan D, Penn M, Sapp S, Hsu A, Topol E: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-2023.
297. Eidelman R, Hollar D, Hebert P, Lamas G, Hennekens C: Randomized trials of vitamin e in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1552-1556.
298. •• Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud L, Simonetti R, Gluud C: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-857.
299. Wald D, Law M, Morris J: Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis. *Bmj* 2002;325:1202.
300. Toole J, Malinow M, Chambless L, Spence J, Pettigrew L, Howard V, Sides E, Wang C, Stampfer M: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: The vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-575.
301. Bonna K, Njolstad I, Ueland P, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug J, Arnesen E, Rasmussen K: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-1588.
302. Bazzano L, Reynolds K, Holder K, He J: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-2726.
303. VITATOPS Trial Study Group: The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:120-126.
304. •• Bassetti CL: Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2005;25:19-32.
305. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A: Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-2268.
306. Overell JR, Bone I, Lees KR: Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
307. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S: Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797-802.
308. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covatt JL, Petterson TM, Christianson TJ, Agmon Y: Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440-445.
309. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-1746.
310. Wahl A, Krumsdorf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S, Billinger K, Schwerzmann M, Becker U, Seiler C, Arnold M, Mattle HP, Windecker S: Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:377-380.
311. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle HP, Meier B: Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:750-758.
312. ••• Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249.
313. ••• Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
314. Algra A, van Gijn J: Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-199.
315. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-1266.
316. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C: The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-1054.
317. Campbell C, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl S: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-2024.
318. ••• Chimowitz M, Lynn M, Howlett-Smith H, Stern B, Hertzberg V, Frankel M, Levine S, Chaturvedi S, Kasner S, Benesch C, Sila C, Jovin T, Romano J: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.
319. ••• CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
320. ••• Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
321. •• Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F: Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004296.
322. ••• Halkes P, van Gijn J, Kappelle L, Koudstaal P, Algra A: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673.
323. Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH: Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:258-262.
324. Diener H, Davidai G: Dipyridamole and headache. *Future Neurology* 2007;2:279-283.
325. ••• Diener H, Bogousslavsky J, Brass L, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht H: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
326. Yusuf S, Zhao F, Mehta S, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox K, and the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
327. ••• Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr., Jackson CM, Pullicino P: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.
328. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857-865.
329. ••• Algra A: Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115-124.
330. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
331. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Lie KI, Durrer D: Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. A two-dimensional echocardiographic study in 96 patients. *Chest* 1984;86:532-536.
332. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, Halinen MO, Horrow J, Halperin JL: Risks and bene-

- fits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPOR-TIF) trials. *Am Heart J* 2006;152:967-973.
333. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ: Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:134-138.
 334. Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR, Gujrati M: Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke* 1989;20:1741-1747.
 335. Engelter ST, Brandt T, Debetto S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, Abboud S, Bersano A, Dittrich R, Grond-Ginsbach C, Hausser I, Kloss M, Grau AJ, Tatlisumak T, Leys D, Lyrer PA: Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38:2605-2611.
 336. •• Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ: Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-116.
 337. ••• European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: Interim results from the mrc european carotid surgery trial. *Lancet* 1996;347:1591-1593.
 338. ••• Cina C, Clase C, Haynes R: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999
 339. •• Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, Warlow C, HJM B, for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
 340. Bond R, AbuRahma A, Naylor A, Rothwell P: Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004
 341. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* 2004;35:2855-2861.
 342. Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, Fox AJ, Barnett HJ: Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Neurology* 2000;54:660-666.
 343. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski VC, Barnett HJ: Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 2002;33:1651-1655.
 344. ••• Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-P, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville J-F, Watelet J, Pruvo J-P, Albuher J-F, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet J-C, Favrole P, Neau J-P, Ducrocq X, for the EVA-3S Investigators: Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *New England Journal of Medicine* 2006;355:1660-1671.
 345. ••• Ringleb PA, Allenberg JR, Berger J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stिंगele R, Zeumer H, Hacke W: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-1247.
 346. Yadav J, Sholey M, Kuntz R, Fayad P, Katzen B, Mishkel G, Bajwa T, Whitlow P, Strickman N, Jaff M, Popma J, Snead D, Cutlip D.E., Firth B, Ouriel K, for the Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *New England Journal of Medicine* 2004;351:1493-1501.
 347. ••• Cavatas Group: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-1737.
 348. Kastrup A, Groschel K: Carotid endarterectomy versus carotid stenting: an updated review of randomized trials and subgroup analyses. *Acta Chir Belg* 2007;107:119-128.
 349. The EC/IC Bypass Study Group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985;313:1191-1200.
 350. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ: Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113:555-563.
 351. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Long-term outcome of elective stenting for symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis. *Neurology* 2007;68:856-858.
 352. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology* 2007;68:420-426.
 353. Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, Do HM: Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006;37:1016-1020.
 354. Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Hanel RA, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG: US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atherosclerotic disease: periprocedural results. *Stroke* 2007;38:881-887.
 355. •• Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP: A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007;38:1531-1537.
 356. •• SSVLVA Study investigators: Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSVLVA): study results. *Stroke* 2004;35:1388-1392.
 357. Lindstrom E, Boysen G, Christiansen L, Nansen B, Nielsen P: Reliability of Scandinavian neurological stroke scale. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:103-107.
 358. Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J: Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke* 2003;34:101-104.
 359. Cavallini A, Miceli G, Marcheselli S, Quaglini S: Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003;34:2599-2603.
 360. Ronning OM, Guldvog B: Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033-2037.
 361. Bamford J, Dennis M, Sandercock P, Burn J, Warlow C: The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:824-829.
 362. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP: Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke* 1992;23:1250-1256.
 363. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ: Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:260-266.
 364. Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R, Swaminathan R, Wolfe CD, Rudd AG: Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. *Stroke* 2000;31:2043-2048.
 365. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartledge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG: Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.
 366. Asplund K, Marke LA, Terent A, Gustafsson C, Wester P: Costs and gains in stroke prevention: European perspective. *Cerebrovasc Dis* 1993;3 (suppl):34-42.
 367. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A: Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:520-526.
 368. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA: Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33:1315-1320.
 369. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC): Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000039.
 370. Nazir FS, Overell JR, Bolster A, Hilditch TE, Lees KR: Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion on normotensives in mild early ischaemic stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:77-83.
 371. COSSACS investigators: COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:455-458.
 372. Thomas GN, Chan P, Tomlinson B: The role of angiotensin II type 1 receptor antagonists in elderly patients with hypertension. *Drugs Aging* 2006;23:131-155.
 373. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P: Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328-1331.
 374. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaik S: Stroke topography and outcome in relation to



hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:263-270.

375. van Kooten E, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ: Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke* 1993;24:1129-1132.

376. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM: Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208-2214.

377. Baird TA, Parsons MW, Barber PA, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Jerums G, Chambers BR, Davis SM: The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome. *J Clin Neurosci* 2002;9:618-626.

378. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM: Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002;52:20-28.

379. Huff JS: Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am* 2002;20:583-595.

380. Fukuda H, Kitani M, Takahashi K: Body temperature correlates with functional outcome and the lesion size of cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1999;100:385-390.

381. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS: Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996;347:422-425.

382. Castillo J, Davalos A, Noya M: Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:22-27.

383. Hajat C, Hajat S, Sharma P: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-414.

384. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Scheider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-1251.

385. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M: Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke. *JAMA* 1995;274:1017-1025.

386. ••• Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000213.

387. ••• Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.

388. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR: Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36:2110-2115.

389. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD: Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-829.

390. van Oostenbrugge RJ, Hupperts RM, Lodder J: Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:375-377.

391. Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M, Külkens S, Jüttler E, Hacke W, Schellinger PD: Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:690-693.

392. Elkind MS, Prabhakaran S, Pittman J, Koroshetz W, Jacoby M, Johnston KC: Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. *Neurology* 2007;68:842-848.

393. Hill MD, Buchan AM: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ* 2005;172:1307-1312.

394. Bateman BT, Schumacher HC, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr JP, Sacco RL, Pile-Spellman J: Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients: an analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2002. *Stroke* 2006;37:440-446.

395. ••• Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Külkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-282.

396. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM: Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003;34:799-800.

397. Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34:2847-2850.

398. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moye LA, Hill MD, Wojner AW: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178.

399. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabin J: Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006;37:425-429.

400. Köhrmann M, Jüttler E, Fiebich JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, Ringleb PA, Schellinger PD, Hacke W: MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5:661-667.

401. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J: MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38:2640-2645.

402. •• Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, Albers GW: Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007;38:2275-2278.

403. The Multicenter Acute Stroke Trial - Europe Study Group: Thrombolytic Therapy with Streptokinase in Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 1996;335:145-150.

404. (MAST-I) Group: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy. *Lancet* 1995;346:1509-1514.

405. •• Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S: The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.

406. •• Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W: Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227-1231.

407. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T: Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007;38:2633-2639.

408. Nedelchev K, Fischer U, Arnold M, Ballinari P, Haefeli T, Kappeler L, Brekenfeld C, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: Long-term effect of intra-arterial thrombolysis in stroke. *Stroke* 2006;37:3002-3007.

409. IMS investigators: The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.

410. Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerraty RP, Fitt G, Hankey GJ, Stewart-Wynne EG, Rosen D, McNeil JJ, Bladin CF, Chambers BR, Herkes GK, Young D, Donnan GA: Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:12-17.

411. Brandt T, von Kummer R, Muller Kuppers M, Hacke W: Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996;27:875-881.

412. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Brückmann H, DelZoppo G: Intraarterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebralbasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216-1222.

413. •• Lindsberg PJ, Mattle HP: Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37:922-928.

414. •• Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RE, Marks MP: Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-1438.

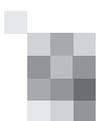
415. ••• International-Stroke-Trial-Collaborative-Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.

416. *** CAST-Collaborative-Group: CAST:randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-1649.
417. Rödén-Jülig A, Britton M, Malmkvist K, Leijd B: Aspirin in the prevention of progressing stroke: a randomized controlled study. *J Intern Med* 2003;254:584-590.
418. *** ABESST investigators: Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 2005;36:880-890.
419. *** Adams HP, Jr., Effron MB, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W: Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: Results of an International Phase III Trial. Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008;39:87-99.
420. *** Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A, et al.: Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1588-1593.
421. *** Wong KS, Chen C, Ng PW, Tsoi TH, Li HL, Fong WC, Yeung J, Wong CK, Yip KK, Gao H, Nakstod PH, Sandset PM: Low molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study. *Lancet Neurol* 2007;6:407-413.
422. *** Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Langohr HD, Bewermeyer H, Landgraf H, Hennerici M, Welzel D, Grave M, Brom J, Weidinger G: Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. *Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators. Stroke* 2001;32:22-29.
423. ** Bath PM, Lindstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, Marttila R, Olsson J, O'Neill D, Orgogozo J, Ringelstein B, van der Sande J, Turpie AG: Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001;358:702-710.
424. *** Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM: Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. *HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. Lancet* 2000;355:1205-1210.
425. *** The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators: Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1265-1272.
426. *** Gubitz G, Sandercock P, Counsell C: Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000024.
427. Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, Gamba T, Cesana BM, Mamoli A: Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke* 2005;36:2415-2420.
428. Chamorro A, Busse O, Obach V, Toni D, Sandercock P, Reverter JC, Cervera A, Torres F, Davalos A: The rapid anticoagulation prevents ischemic damage study in acute stroke--final results from the writing committee. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:402-404.
429. Chamorro A: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: yes. *Stroke* 2006;37:3052-3053.
430. Sandercock P: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: no. *Stroke* 2006;37:3054-3055.
431. *** Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V: Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38:423-430.
432. ** Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Ashwood T, Wasiewski WW, Emeribe U: NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007;357:562-571.
433. *** Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S: Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:439-445.
434. Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera A, Planas AM, Chamorro A: A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2173-2175.
435. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R: Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850-2857.
436. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R: 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996;53:309-315.
437. Qureshi AI, Suarez JJ, Yahia AM, Mohammad Y, Uzun G, Suri MF, Zaidat OO, Ayata C, Ali Z, Wityk RJ: Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review. *Crit Care Med* 2003;31:272-277.
438. Unterberg AW, Kiening KL, Hartl R, Bardt T, Sarrafzadeh AS, Lanksch WR: Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *J Trauma* 1997;42:S32-37.
439. Righetti E, Celani MG, Cantisani TA, Sterzi R, Boysen G, Ricci S: Glycerol for acute stroke: a Cochrane systematic review. *J Neurol* 2002;249:445-451.
440. Bereczki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I: Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1
441. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S: Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke* 2002;33:136-140.
442. ** Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM: Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2
443. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W: Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:2461-2466.
444. Steiner T, Ringleb P, Hacke W: Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology* 2001;57(5):S61-68.
445. Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J: Safety and therapeutic benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:79-85.
446. *** Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedek P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-222.
447. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W: Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007;38:2518-2525.
448. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS: Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004;35:539-543.
449. Weimar C, Roth MP, Zillesen G, Glahn J, Wimmer ML, Busse O, Haberl RL, Diener HC: Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2002;48:133-140.
450. Horner J, Massey EW, Riski JE, Lathrop DL, Chase KN: Aspiration following stroke: clinical correlates and outcome. *Neurology* 1988;38:1359-1362.
451. Prass K, Meisel C, Höflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, Ruscher K, Victorov IV, Priller J, Dirnagl U, Volk HD, Meisel A: Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 2003;198:725-736.
452. Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Torres F, Planas AM: Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1279-1281.
453. Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J: The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke* 2005;36:1495-1500.
454. ** Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R: Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001922.
455. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M: Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005;3:1187-1194.
456. ***Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Landgraf H, Koppenhagen K, Harenberg J, Rektor I, Csanyi A, Schneider D, Klingelhofer J, Brom J, Weidinger G: Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke* 2006;37:139-144.
457. *** Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O'Riordan W, Pineo GF: The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347-1355.
458. Reddy M, Gill SS, Rochon PA: Preventing pressure ulcers: a systematic review. *JAMA* 2006;296:974-984.
459. Forster A, Young J: Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. *Bmj* 1995;311:83-86.
460. Mackintosh SF, Goldie P, Hill K: Falls incidence and factors associated with falling in older, community-dwelling, chronic stroke

- survivors (> 1 year after stroke) and matched controls. *Aging Clin Exp Res* 2005;17:74-81.
461. Mackintosh SF, Hill KD, Dodd KJ, Goldie PA, Culham EG: Balance score and a history of falls in hospital predict recurrent falls in the 6 months following stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1583-1589.
 462. Lamb SE, Ferrucci L, Volapto S, Fried LP, Guralnik JM: Risk factors for falling in home-dwelling older women with stroke: the Women's Health and Aging Study. *Stroke* 2003;34:494-501.
 463. Aizen E, Shugaev I, Lenger R: Risk factors and characteristics of falls during inpatient rehabilitation of elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44:1-12.
 464. Teasell R, McRae M, Foley N, Bhardwaj A: The incidence and consequences of falls in stroke patients during inpatient rehabilitation: factors associated with high risk. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:329-333.
 465. Vassallo M, Vignaraja R, Sharma JC, Hallam H, Binns K, Briggs R, Ross I, Allen S: The effect of changing practice on fall prevention in a rehabilitative hospital: the Hospital Injury Prevention Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:335-339.
 466. Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, Vanoli A, Martin FC, Gosney MA: Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *Bmj* 2007;334:82.
 467. Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y: Fractures after stroke. *Osteoporos Int* 1998;8:92-95.
 468. Ramnemark A, Nilsson M, Borssen B, Gustafson Y: Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke* 2000;31:1572-1577.
 469. Pang MY, Eng JJ, Dawson AS, Gylfadottir S: The use of aerobic exercise training in improving aerobic capacity in individuals with stroke: a meta-analysis. *Clin Rehabil* 2006;20:97-111.
 470. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K: Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187-192.
 471. Sato Y, Asoh T, Kaji M, Oizumi K: Beneficial effect of intermittent cyclical etidronate therapy in hemiplegic patients following an acute stroke. *J Bone Miner Res* 2000;15:2487-2494.
 472. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ: Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001255.
 473. Gerberding JL: Hospital-onset infections: a patient safety issue. *Ann Intern Med* 2002;137:665-670.
 474. Thomas L, Cross S, Barrett J, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004462.
 475. Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK: Self-reported urinary incontinence in noninstitutionalized long-term stroke survivors: A population-based study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:416-420.
 476. Thomas LH, Barrett J, Cross S, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Prevention and treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004462.
 477. Meijer R, Ihnenfeldt DS, de Groot IJ, van Limbeek J, Vermeulen M, de Haan RJ: Prognostic factors for ambulation and activities of daily living in the subacute phase after stroke. A systematic review of the literature. *Clin Rehabil* 2003;17:119-129.
 478. Dumoulin C, Korner-Bitensky N, Tannenbaum C: Urinary incontinence after stroke: does rehabilitation make a difference? A systematic review of the effectiveness of behavioral therapy. *Top Stroke Rehabil* 2005;12:66-76.
 479. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R: Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36:2756-2763.
 480. Mann G, Hankey GJ, Cameron D: Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30:744-748.
 481. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:755-763.
 482. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafuzoff I: Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med Scand* 1988;224:217-224.
 483. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Eriksson S: Eating problems and nutritional status during hospital stay of patients with severe stroke. *J Am Diet Assoc* 1989;89:1092-1096.
 484. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: prevalence and predictors. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:310-316.
 485. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:340-345.
 486. Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix E, Soler S, Marrugat J, Molins A, Suner R, Genis D: Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996;27:1028-1032.
 487. Food trial collaboration: Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* 2003;34:1450-1456.
 488. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:764-772.
 489. Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT, Long RG, Holmes GK: A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. *BMJ* 1996;312:13-16.
 490. Hamidon BB, Abdullah SA, Zawawi MF, Sukumar N, Aminuddin A, Raymond AA: A prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with acute dysphagic stroke. *Med J Malaysia* 2006;61:59-66.
 491. Callahan CM, Haag KM, Weinberger M, Tierney WM, Buchanan NN, Stump TE, Nisi R: Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy among older adults in a community setting. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1048-1054.
 492. Rickman J: Percutaneous endoscopic gastrostomy: psychological effects. *Br J Nurs* 1998;7:723-729.
 493. WHO: International classification of functioning disability and Health. Geneva World Health Organisation. 2001
 494. Langhorne P, Dennis MS: Stroke units, an evidence based approach. London: BMJ Publishing group; 1998.
 495. Lincoln NB, Husbands S, Trescoli C, Drummond AE, Gladman JR, Berman P: Five year follow up of a randomised controlled trial of a stroke rehabilitation unit. *BMJ* 2000;320:549.
 496. Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL: Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997;28:1861-1866.
 497. Early Supported Discharge Trialists: Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD000443.
 498. Langhorne P, Taylor G, Murray G, Dennis M, Anderson C, Bautz-Holter E, Dey P, Indredavik B, Mayo N, Power M, Rodgers H, Ronning OM, Rudd A, Suwanwela N, Widen-Holmqvist L, Wolfe C: Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2005;365:501-506.
 499. Ronning OM, Guldvog B: Outcome of subacute stroke rehabilitation: a randomized controlled trial. *Stroke* 1998;29:779-784.
 500. Legg L, Langhorne P: Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. *Lancet* 2004;363:352-356.
 501. Baron JC, Cohen LG, Cramer SC, Dobkin BH, Johansen-Berg H, Loubinoux I, Marshall RS, Ward NS: Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:260-267.
 502. Barbay S, Plautz E, Friel K, Frost F, Stowe A, Dancause N, Wang H, Nudo R: Delayed rehabilitative training following a small ischaemic infarct in non-human primate primary cortex. *Soc Neurosci abstr* 2001;27:931-934.
 503. Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D: Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* 2004;24:1245-1254.
 504. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, Bragoni M: Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:695-700.
 505. Salter K, Jutai J, Hartley M, Foley N, Bhogal S, Bayona N, Teasell R: Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. *J Rehabil Med* 2006;38:113-117.
 506. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G: Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223-1229.
 507. Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J: Early mobilisation after stroke: Review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:183-190.
 508. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G: Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke* 2004;35:1005-1009.
 509. Aziz N, Leonardi-Bee J, Walker M, Phillips M, Gladman J, Legg L: Therapy based rehabilitation services for patients living at home more than one year after stroke - A Cochrane review. *Cochrane database of systematic reviews* 2007
 510. Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, Miller K, Lincoln N, Partridge C, Wellwood I, Langhorne P: Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2529-2539.

511. *** Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C: Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiotherapy Res Int* 1996;1:75-88.
512. *** van der Lee JH, Snels IA, Beckerman H, Lankhorst GJ, Wagenaar RC, Bouter LM: Exercise therapy for arm function in stroke patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Rehabil* 2001;15:20-31.
513. Evans A, Perez I, Harraf F, Melbourn A, Steadman J, Donaldson N, Kalra L: Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? *Lancet* 2001;358:1586-1592.
514. Kalra L, Dale P, Crome P: Improving stroke rehabilitation. A controlled study. *Stroke* 1993;24:1462-1467.
515. *** Stroke Unit Trialists' Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke Unit Trialists Collaboration. Stroke* 1997;28:2139-2144.
516. *** van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJ, Van der Wees PJ, Dekker J: The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil* 2004;18:833-862.
517. *** Pollock A, Baer G, Langhorne P, Pomeroy V: Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke: a systematic review. *Clin Rehabil* 2007;21:395-410.
518. *** Pomeroy VM, King LM, Pollock A, Baily-Hallam A, Langhorne P: Electrostimulation for Promoting Recovery of Movement or Functional Ability After Stroke. *Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke* 2006
519. *** Moseley AM, Stark A, Cameron ID, Pollock A: Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002840.
520. Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M: Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006185.
521. de Wit DC, Buurke JH, Nijlant JM, Ijzerman MJ, Hermens HJ: The effect of an ankle-foot orthosis on walking ability in chronic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2004;18:550-557.
522. Gordon NF, Gulianick M, Costa F, Fletcher G, Franklin BA, Roth EJ, Shephard T: Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Stroke* 2004;35:1230-1240.
523. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D: Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2095-2104.
524. *** Legg LA, Drummond AE, Langhorne P: Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003585.
525. *** Walker M, Leonardi-Bee J, Bath P, Langhorn P, Dewey M, Corr S, Drummond A, Gilbertson L, Gladman J, Jongbloed L, Logan P, Parker C: Individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. *Stroke* 2004;35:2226-2232.
526. Sackley C, Wade DT, Mant D, Atkinson JC, Yudkin P, Cardoso K, Levin S, Lee VB, Reel K: Cluster randomized pilot controlled trial of an occupational therapy intervention for residents with stroke in UK care homes. *Stroke* 2006;37:2336-2341.
527. Bath PMW, Bath-Hextall FJ, Smithard DG: Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007
528. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML: Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. *Neurology* 1994;44:1655-1660.
529. Engelter ST, Gostynski M, Papa S, Frei M, Born C, Ajdacic-Gross V, Gutzwiller F, Lyrer PA: Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke* 2006;37:1379-1384.
530. *** Sellars C, Hughes T, Langhorne P: Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002088.
531. *** Greener J, Enderby P, Whurr R: Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000425.
532. Robey RR: The efficacy of treatment for aphasic persons: a meta-analysis. *Brain Lang* 1994;47:582-608.
533. Robey RR: A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998;41:172-187.
534. Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P, Taub E: Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 2001;32:1621-1626.
535. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M: Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke* 2003;34:987-993.
536. *** Stroke Liaison Workers Collaboration: Meta-analysis of stroke liaison workers for patients and carers: results by intervention characteristic. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:120.
537. O'Mahony PG, Rodgers H, Thomson RG, Dobson R, James OF: Satisfaction with information and advice received by stroke patients. *Clin Rehabil* 1997;11:68-72.
538. *** Forster A, Young J, Langhorne P: Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001730.
539. Kalra L, Evans A, Perez I, Melbourn A, Patel A, Knapp M, Donaldson N: Training carers of stroke patients: randomised controlled trial. *Bmj* 2004;328:1099.
540. Johansson BB: Brain plasticity and stroke rehabilitation. *The Willis lecture. Stroke* 2000;31:223-230.
541. Nair RD, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002293.
542. Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N: Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002842.
543. Bowen A, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003586.
544. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, Ellmo W, Kalmar K, Giacino JT, Harley JP, Laatsch L, Morse PA, Catanese J: Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1681-1692.
545. Marinkovic S, Badlani G: Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol* 2001;165:359-370.
546. Sjogren K, Fugl-Meyer AR: Adjustment to life after stroke with special reference to sexual intercourse and leisure. *J Psychosom Res* 1982;26:409-417.
547. Muller JE: Triggering of cardiac events by sexual activity: findings from a case-crossover analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:14F-18F.
548. McLean DE: Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:466-469.
549. Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballese M, Lubich S, Grasso MG: Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: predicting no, low and high response patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:228-234.
550. Hackett ML, Anderson CS: Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005;36:2296-2301.
551. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V: The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). *J Neurol* 2006;253:556-562.
552. Linden T, Blomstrand C, Skoog I: Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: a case-control study. *Stroke* 2007;38:1860-1863.
553. Thomas SA, Lincoln NB: Factors relating to depression after stroke. *Br J Clin Psychol* 2006;45:49-61.
554. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllyla VV: Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999;30:1875-1880.
555. *** van de Meent H, Geurts AC, Van Limbeek J: Pharmacologic treatment of poststroke depression: a systematic review of the literature. *Top Stroke Rehabil* 2003;10:79-92.
556. *** Hackett ML, Anderson CS, House AO: Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke* 2005;36:1098-1103.
557. *** Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M: Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1051-1057.
558. *** Anderson CS, Hackett ML, House AO: Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003689.
559. *** House AO, Hackett ML, Anderson CS, Horrocks JA: Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003690.
560. Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A: Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke* 2007;38:343-348.
561. Vuagnat H, Chantraine A: Shoulder pain in hemiplegia revisited: contribution of functional electrical stimulation and other therapies. *J Rehabil Med* 2003;35:49-54; quiz 56.
562. *** Price CI, Pandyan AD: Electrical stimulation for preventing

- and treating post-stroke shoulder pain: a systematic Cochrane review. *Clin Rehabil* 2001;15:5-19.
563. Ada L, Foongchomcheay A, Canning C: Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003863.
564. ••• Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001133.
565. ••• Satkunam LE: Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. *CMAJ* 2003;169:1173-1179.
566. Lannin NA, Herbert RD: Is hand splinting effective for adults following stroke? A systematic review and methodologic critique of published research. *Clin Rehabil* 2003;17:807-816.
567. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kasscieh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C: Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002;347:395-400.
568. van Kuijk AA, Geurts AC, Bevaart BJ, van Limbeek J: Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systematic review of the literature. *J Rehabil Med* 2002;34:51-61.
569. Pitttock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, Al Khawaja I, Brozman M, Kanovsky P, Skorometz A, Slawek J, Reichel G, Stenner A, Timerbaeva S, Stelmasiak Z, Zifko UA, Bhakta B, Coxon E: A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:289-300.
570. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM: Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1155-1163.
571. Shah S, Vanclay F, Cooper B: Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. *Stroke* 1990;21:241-246.
572. Wyller TB, Sodrting KM, Sveen U, Ljunggren AE, Bautz-Holter E: Are there gender differences in functional outcome after stroke? *Clin Rehabil* 1997;11:171-179.
573. Chae J, Zorowitz RD, Johnston MV: Functional outcome of hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke patients after inpatient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 1996;75:177-182.
574. Falconer JA, Naughton BJ, Strasser DC, Sinacore JM: Stroke inpatient rehabilitation: a comparison across age groups. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:39-44.
575. Katz N, Hartman-Maeir A, Ring H, Soroker N: Functional disability and rehabilitation outcome in right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:379-384.
576. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M: Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology* 1996;47:388-392.
577. Gladman JR, Sackley CM: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 1998;20:391-394.
578. Rodgers H: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 2000;22:199-200; discussion 205.
579. van Peppen RP, Hendriks HJ, van Meeteren NL, Helders PJ, Kwakkel G: The development of a clinical practice stroke guideline for physiotherapists in The Netherlands: a systematic review of available evidence. *Disabil Rehabil* 2007;29:767-783.
580. Kalra L, Eade J: Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke* 1995;26:2031-2034.
581. Schmidt J, Drew-Cates J, Dombrov M: Severe Disability After Stroke: Outcome after inpatient rehabilitation. *Neurorehab Neural Repair* 1999;13:199-203.
582. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G: Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-581.
583. Hankey GJ, Warlow CP: Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457-1463.
584. Ringleb PA, Hacke W: [Stent and surgery for symptomatic carotid stenosis. SPACE study results]. *Nervenarzt* 2007;78:1130-1137.



Recomendações para o diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer e de outras doenças associadas a demência: orientações da EFNS

G. Waldemar^(a), B. Dubois^(b), M. Emre^(c), J. Georges^(d), I. G. McKeith^(e), M. Rossor^(f), P. Scheltens^(g), P. Tariska^(h) e B. Winblad⁽ⁱ⁾

a-Memory Disorders Research Group, Department of Neurology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Denmark; b-Department of Neurology and Dementia Research Center, Hopital de la Salpetriere, Paris, France; c-Department of Neurology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey; d-Alzheimer Europe, Luxembourg; e-Institute for Ageing and Health, Newcastle General Hospital, Newcastle upon Tyne, UK; f-Dementia Research Centre, Institute of Neurology, University College London, London, UK; g-Department of Neurology and Alzheimer Center, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; h-Department of Neurology, National Institute of Psychiatry and Neurology, Budapest, Hungary; and i-Department of Geriatric Medicine, Karolinska University Hospital, Huddinge, Sweden.

Resumo

O objectivo destas recomendações internacionais sobre a abordagem das demências foi apresentar uma orientação baseada na evidência, revista, para a prática de neurologistas clínicos, geriatras, psiquiatras e outros especialistas responsáveis pelo seguimento de doentes com demência. Contempla os aspectos essenciais da abordagem diagnóstica e terapêutica, com particular ênfase no tipo de doente que habitualmente é referenciado aos médicos especialistas em demências. Foca maioritariamente a doença de Alzheimer, mas muitas das recomendações são aplicáveis às demências em geral. O grupo de trabalho considerou e classificou a evidência dos estudos de investigação originais, meta-análises e revisões sistemáticas publicadas antes de Janeiro de 2006. A evidência foi classificada e as recomendações de consenso graduadas de acordo com as normas da EFNS. Quando se verificou uma falta de evidência, mas com consenso claro, foram dadas normas de boa prática. As recomendações para o diagnóstico clínico, análises laboratoriais, neuroimagem, electroencefalografia (EEG), análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), testes genéticos, biópsias de tecidos, comunicação do diagnóstico, tratamento da doença de Alzheimer, aconselhamento e apoio para os cuidadores foram revistas e comparadas com recomendações prévias da EFNS. Foram adicionadas as novas recomendações para o tratamento da demência vascular, demência associada à doença de Parkinson e demência de corpos de Lewy, para a monitorização do tratamento, tratamento dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência, e para os aspectos legais. O médico especialista em demências, juntamente com o médico de família, têm um papel importante nas equipas multidisciplinares de demência que funcionam em diversos locais europeus. Estas normas podem contribuir para a definição do papel do clínico especialista no contexto dos cuidados de saúde em demências.

Introdução

As demências afectam pelo menos 5 milhões de pessoas na Europa (Andlin-Sobocki et al., 2005) e estão associadas a uma significativa incapacidade física, social e psiquiátrica nos doentes e a um marcado desgaste e sobrecarga nos cuidadores dos doentes. Adicionalmente, a doença de Alzheimer (DA) e outras demências são a segunda maior causa (de entre as patologias cerebrais) de sobrecarga na Europa Ocidental, quando contabilizados os anos de vida vividos com incapacidade (Olesen e Leonardi, 2003). O custo total da saúde na Europa com a demência chega a pelo menos 55 biliões de euros por ano, sem incluir os custos indirectos e os custos com doentes jovens com demência (Andlin-Sobocki et al., 2005; Jönsson e Berr, 2005). A maior parte da despesa é efectuada nos cuidados prestados em instituições.

Apesar da evidência significativa do benefício do diagnóstico precoce, da terapêutica e do apoio social, a proporção de diagnósticos e tratamento dos doentes com demência varia consideravelmente na Europa (Waldemar et al., 2006). Os médicos de família têm um papel fundamental na identificação, diagnóstico e abordagem terapêutica dos doentes com demência. Em muitos centros foram criadas equipas multidisciplinares para facilitar a abordagem das necessidades complexas de doentes e seus cuidadores ao longo da evolução da doença. O neurologista e outros médicos especialistas têm um papel fundamental nestas equipas e em centros especializados, juntamente com outros profissionais com especial treino em demência.

Em 2003 foi implementado um grupo de trabalho para desenvolver uma revisão das normas da EFNS para a demência que tinham sido publicadas em 2000 (Waldemar et al., 2000), com o objectivo de desenvolver normas baseadas na evidência revistas por peritos, destinadas a neurologistas, geriatras e psiquiatras dedicados ao envelhecimento e outros especialistas responsáveis por cuidar de doentes com demência. Estas normas abordam os maiores problemas no diagnóstico e terapêutica da doença de Alzheimer e de outras doenças que se manifestam com demência. Desde a publicação das normas de 2000, houve um considerável acréscimo de dados, e a disponibilização de novos métodos de diagnóstico e tratamento.

O grupo de trabalho nomeado pela Comissão Científica da EFNS é constituído por neurologistas, representantes de geriatras e de geronto-psiquiatras, com especial investigação em demências, e representantes da associação de doentes (*Alzheimer Europe*). As recomendações são aplicáveis a doentes com suspeita ou diagnóstico de demên-

cia, e abrangem o procedimento para efectuar o diagnóstico assim como o tratamento, com particular ênfase no tipo de doente que frequentemente é referenciado ao especialista em demências. Não inclui, no entanto, o tratamento do defeito cognitivo ligeiro (DCLig/MCI: *Mild Cognitive Impairment*). As recomendações focam sobretudo a DA, mas há outras patologias, apesar de terem menor prevalência, que requerem avaliação e tratamento específicos, e muitas das recomendações são aplicáveis às demências em geral. Estas recomendações representam as normas mínimas desejáveis para a orientação da prática clínica, mas não incluem uma análise custo-efectividade das intervenções diagnósticas e das terapêuticas recomendadas.

A evidência para estas normas foi obtida das revisões efectuadas pela *Cochrane*, de outras meta-análises e revisões sistemáticas publicadas, outras normas de abordagem de demências baseadas na evidência, incluindo os aspectos práticos da Academia Americana de Neurologia (AAN, Petersen et al., 2001; Knopman et al., 2001; Doody et al., 2001) e de artigos científicos originais publicados (após revisão) antes de Janeiro de 2006. A evidência foi procurada no MEDLINE para cada tópico, de acordo com os protocolos de procura pré-definidos. A evidência científica para os procedimentos diagnóstico e terapêutico foi avaliada de acordo com graus de certeza pré-definidos (classe I, II, III e IV), e as recomendações foram classificadas de acordo com o poder da evidência (Nível A, B ou C), usando as definições dadas pelas orientações da EFNS (Brainin et al., 2004). Quando se abordaram questões clínicas relevantes para as quais não existe evidência científica disponível, o grupo de trabalho recomendou “Normas de Boa Prática”, baseado na experiência e consenso do grupo de trabalho. O consenso foi obtido após as propostas do documento terem circulado pelos membros do grupo de trabalho e pela discussão da evidência das recomendações em 4 reuniões do grupo de trabalho que ocorreram em 2004 e 2005.

Estas normas podem não ser adequadas a todas as circunstâncias e a decisão de recorrer às recomendações tem de ser tomada face à apresentação clínica particular de cada doente e aos recursos disponíveis.

Avaliação para obter o diagnóstico Diagnóstico clínico

Com a notável excepção das demências de causa autosómica dominante, não há biomarcadores específicos para as demências degenerativas. Como tal, e na ausência de confirmação neuropatológica, o diagnóstico etiológico de um síndrome demencial pode ser feito apenas em termos de

probabilidade. O diagnóstico clínico deve basear-se nos critérios que têm sido propostos para aumentar a fiabilidade e precisão do diagnóstico. A exactidão destes critérios diagnóstico varia de acordo com o tipo de demência. Para a doença de Alzheimer, quer os critérios do *Diagnostic and Statistical Manual*, 3ª edição revista (DSM IIIIR) (*American Psychiatric Association*, 1993) quer os do NINDCDS-ADRDA (*National Institute of Neurologic, Communicative disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*, MacKhann et al., 1984) têm uma boa sensibilidade (até 100%, 81% em média considerando os vários estudos), mas uma baixa especificidade (70% de média entre os estudos) para o diagnóstico de DA provável, baseado em estudos classe I-II com confirmação em autópsia (Knopman et al., 2001). Para a demência de corpos de Lewy (DCLewy), o Consortium para os critérios diagnóstico da DCLewy de 1996 (McKeith et al., 1996), mostrou sensibilidade bastante mais baixa em estudos classe I e II (Knopman et al., 2001). Para a demência fronto-temporal (DFT) (Neary et al., 1998; McKhann et al., 2001), os progressos na compreensão da patofisiologia e dos mecanismos genéticos subjacentes têm indicado que os síndromes clínicos se associam a diversas entidades neuropatológicas, apesar de que, de forma geral, tipos específicos de achados neuropatológicos não se têm associado a síndromes clínicos específicos. Para a demência vascular (DV), os critérios de NINDS-AIREN (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke* e a *Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*) (Roman et al., 1993) obtiveram uma baixa sensibilidade (43%), com boa especificidade (95%) no único estudo publicado de classe I (Holmes et al. 1999). A co-existência de múltiplas patologias e a elevada prevalência de lesões vasculares nos doentes com demência aumentam a complexidade do diagnóstico de demência vascular.

História clínica

A história clínica é crucial na prática médica, e orienta a observação e investigação. A história deve incluir os domínios cognitivos envolvidos, o tipo de início, o padrão de progressão e o impacto nas actividades de vida diária (AVD). A história médica progressiva, as patologias concomitantes existentes, a história familiar e nível educacional são importantes. Dada a presença de defeito cognitivo, assim como a possibilidade de anosognosia para esse defeito, é importante obter também a história dada por um familiar/cuidador. Vários estudos de classe I-II confirmaram o valor dos questionários realizados com o cuidador, tais como o IQCODE (*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*) ou a BRDS (*Blessed Roth Dementia Scale*), na detecção de demência (Jorm and

Jacomb, 1989; Fuh et al., 1995; Jorm 1997; Lam et al., 1997; MacKinnon and Mulligen 1998; MacKinnon et al., 2003).

Recomendações: História clínica

A História clínica deve ser complementada, sempre que possível, pela informação de um familiar/cuidador (Nível A)

Observação geral e neurológica

O exame neurológico na DA em fase inicial é geralmente normal, com excepção do defeito cognitivo. Pelo contrário, para a maior parte das outras demências, como por exemplo a DCLewy e a doença por priões, a presença de sinais neurológicos como síndrome extrapiramidal ou mioclonias é um componente chave para os critérios de diagnóstico. Em muitas doenças nas quais a demência é parte de múltiplas disfunções neurológicas (síndromes “demência-plus”), ou nas quais ocorrem alterações do exame geral como por exemplo organomegália, o exame físico geral é crucial no diagnóstico. Além disso, o exame geral físico pode evidenciar patologias concomitantes. Apesar de não haver estudos que tenham abordado o valor adicional do exame físico e neurológico geral, esta é uma parte importante do diagnóstico diferencial da demência.

Recomendações: Exame geral e neurológico

O exame médico geral e neurológico deve ser efectuado em todos os doentes com demência (Norma de Boa Prática)

Avaliação das funções cognitivas

A avaliação das funções cognitivas é importante por várias razões: (1) o diagnóstico de demência baseia-se fundamentalmente na evidência de defeitos cognitivos (memória episódica, funções instrumentais e executivas); (2) a maior parte das etiologias da demência (p. ex. DA, DFT, DCLewy) pode ser identificada pelo padrão de alterações cognitivas e comportamentais; (3) como os especialistas em demências vêem cada vez mais precocemente os doentes em fases iniciais da doença, é cada vez mais importante ser capaz de identificar uma doença degenerativa específica na fase prodrómica, antes que os sintomas adquiram características de demência. Como tal, a avaliação cognitiva por médico e neuropsicólogo é necessária para o manejo de doentes em fases iniciais, ligeiras ou moderadas de demência, enquanto que é menos relevante em doentes com demência severa. A bateria neu-

ropsicológica deve investigar os seguintes domínios:

Avaliação cognitiva global. O “*Mini-Mental State Examination*” (MMSE) de Folstein et al. (1975) pode ajudar na detecção de defeito cognitivo (I), e a sua sensibilidade aumenta se se tomar em consideração um declínio na pontuação ao longo do tempo. O teste de 7 minutos (7-minute screen) e a Avaliação Clínica da Demência (*Clinical Dementia Rating*) (CDR) (pontuação=1) têm uma especificidade de 96% e 94%, e sensibilidade de 92% para o diagnóstico de demência (Juva et al., 1995 (II); Solomon et al., 1998 (IV)) e podem ser úteis na detecção de demência. Estes dois testes podem ser utilizados como instrumentos de rastreio para a avaliação do funcionamento cognitivo global. A Escala de Avaliação de Demência de Mattis (*Mattis Dementia Rating Scale*) (Mattis, 1976) exige maior tempo de aplicação e testa adicionalmente diversas áreas relacionadas com as funções executivas. É por isso mais adequada à avaliação e seguimento da demência fronto-temporal e das demências sub-corticais.

Avaliação da memória. A memória tem de ser avaliada sistematicamente. Para preencher critério diagnóstico de demência é necessário existir defeito na memória episódica de longo termo. A evocação de palavras, tal como no teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (*Rey Auditory Verbal Learning Test*) (RAVLT), pode distinguir entre doentes com DA e doentes sem demência (I) (Incalzi et al., 1995). No entanto, é necessário controlar a eficácia do registo/codificação da informação, para excluir a influência da depressão, da ansiedade e de outros estados emocionais no desempenho cognitivo. As chaves de ajuda semânticas podem também auxiliar na distinção entre um defeito na recuperação e um defeito no armazenamento (Pillon et al., 1996). Por esta razão, a escala de defeito de memória (MIS) (*Memory Impairment Scale*) (sensibilidade de 60% e especificidade de 96% para a identificação de demência; Buschke et al., 1999) e o teste de 5 palavras (*‘5 word’ test*) (sensibilidade de 91% e especificidade de 87% para a identificação de DA; Dubois et al., 2002) são testes de memória curtos e simples que podem ser úteis como instrumentos de primeira avaliação para os clínicos. A memória semântica deve ser avaliada (teste de fluência semântica, tarefa de nomeação de figuras, definição de palavras e figuras), uma vez que o seu defeito pode ser encontrado na DA e é proeminente na demência semântica (DS) (Hodges et al., 1992).

Avaliação das funções executivas. A disfunção executiva é encontrada em diversos tipos de demência. Esta alteração traduz-se em diminuição da fluência verbal e redução do débito do discurso, estereotipos verbais e ecolália; preservação do conteúdo mental; defeito de recupera-

ção, defeito de atenção; alteração do pensamento concreto e em alguns casos desinibição, alteração da adaptação e do comportamento. Estes defeitos são geralmente avaliados com o teste de Wisconsin (*Wisconsin card sorting test*) (Nelson, 1976), o *Trail Making* (Reitan, 1958), o teste de *Stroop* (Stroop, 1935), os testes de fluência verbal (Benton, 1968) e o teste de ordenação de dígitos (Cooper et al., 1992), os quais envolvem os processos cognitivos necessários às funções executivas. Em algumas demências a disfunção executiva é apenas um epifenómeno, parte de um quadro difuso e mais global. Pelo contrário, pode ser um aspecto proeminente e essencial para o diagnóstico de outras demências como a DFT (Bozeat et al., 2000) e a paralisia supranuclear progressiva (PSP) (Pillon et al., 1996).

Avaliação das funções instrumentais. A linguagem (compreensão e expressão), a leitura e a escrita, as praxias (execução e reconhecimento), as capacidades visuoespaciais e visuoespaciais podem também ser mais ou menos afectadas, dependendo do tipo de demência. Estes domínios cognitivos, frequentemente designados como funções instrumentais, estão particularmente alteradas em doenças com envolvimento proeminentemente cortical, tal como DA e DCLewy e podem ser o domínio cognitivo inicialmente afectado na atrofia lobar (síndromes de afasia progressiva, apraxia progressiva, degenerescência cortico-basal (DCB) ou atrofia cortical posterior).

Recomendações:

Avaliação das funções cognitivas

A avaliação do estado cognitivo é crucial para o diagnóstico e orientação das demências e deve ser efectuada em todos os doentes (Nível A). A realização de testes neuropsicológicos quantitativos, que idealmente deve ser efectuada por técnicos treinados em neuropsicologia, deve ser considerada em doentes com demência na fase inicial, ligeira ou moderada, ou quando o diagnóstico é questionável (Nível C). Nesta avaliação deve ser incluída uma medida cognitiva global e adicionalmente testes específicos dos principais domínios cognitivos, incluindo a memória, as funções executivas e as funções instrumentais (Nível C).

Avaliação dos sintomas comportamentais e psicológicos

Várias designações incluindo “sintomas comportamentais e psicológicos de demência” (SCPD/BPSD: *Behavioural and psychological symptoms of dementia*), “aspectos neuropsiquiátricos”, e “sintomas não cognitivos”, são usadas

para descrever um conjunto de sintomas que são frequentes em doentes com demência e que contribuem consideravelmente para o *stress* do doente e para a sobrecarga do cuidador (McKeith and Cummings, 2005). São frequentemente o factor que determina o início de prescrição de medicação psicotrópica e de institucionalização (Finkel e Burns, 2000) (III). A sua presença pode contribuir para o diagnóstico diferencial. Por exemplo, as alucinações visuais são um aspecto proeminente na DCLewy (Mc Keith et al 1996) (II), enquanto que a desinibição e a perda de percepção pessoal são característicos da DFT (Neary e Snowden, 1996) (II). A evolução no tempo é variável. Por exemplo, a apatia, a depressão e a ansiedade tendem a ocorrer na fase inicial da DA e os pensamentos delirantes, alucinações e a agitação surgem na fases moderada e severa. Os SCPD podem-se agravar ou ser causados por patologia concomitante somática. Os doentes com sintomas psicóticos têm declínio cognitivo mais rápido do que os doentes sem sintomas psicóticos. Os sintomas neuropsiquiátricos podem prever uma maior taxa de conversão para demência dos doentes com diagnóstico de defeito cognitivo ligeiro (DCLig) (Hwang e Cummings, 2004) (II).

A identificação correcta de SCPD é essencial no diagnóstico e terapêutica dos doentes com demência, mas frequentemente não são referidos pelos doentes nem pelos cuidadores até que se tornam intoleráveis ou que precipitam uma crise (Gustavson e Cummings, 2004). A detecção precoce pode ser conseguida com inquéritos de rotina, efectuados repetidamente. Vários instrumentos de cotação foram desenhados com este objectivo, inquirindo não só sobre a presença ou ausência de diversos sintomas mas também sobre a frequência, gravidade e impacto no cuidador. Geralmente baseiam-se na descrição do cuidador, que deve ter contacto regular com o doente. A repetição destas escalas pode também ser útil na monitorização do efeito das intervenções terapêuticas. Escalas adequadas incluem o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI: *Neuropsychiatric Inventory*) (Cummings et al 1994), BEHAVE-AD (Reisberg et al., 1987) e a escala das Universidades de Manchester e Oxford para a avaliação psicopatológica da demência (MOUSEPAD: *Manchester and Oxford Universities Scale for the Psychopathological Assessment of Dementia*) (Allen et al., 1996).

A manifestação neuropsiquiátrica mais frequente da AD é a apatia (72%), seguida da agressão/agitação (60%), ansiedade (48%) e depressão (48%) (Mega et al., 1996) (II).

A apatia e a inércia podem ocorrer independentemente do humor deprimido e podem ser particularmente frustrantes para os cuidadores, especialmente em estádios iniciais. A agitação e a agressão podem ser muito persistentes

e são causas frequentes da institucionalização. A ansiedade pode-se manifestar fisicamente por tensão, insónia, palpitações e hiperpneia mas também por excessiva preocupação e sensação de medo, sobretudo se separado do cônjuge ou cuidador habitual. O humor deprimido deve ser avaliado de forma independente da perda ponderal, alterações do apetite, perturbações do sono e lentificação, que podem ocorrer como manifestações de demência. Devem ser procuradas manifestações psicológicas cardinais da depressão, como tristeza, pensamentos de desvalorização e desânimo, afirmações de morte e ideação suicida. Os pensamentos delirantes são frequentes na demência, geralmente de roubo, ou com “impostores”, geralmente definidos vagamente e de forma transitória. São tipicamente originados nos esquecimentos e nas alterações perceptivas. As alucinações, alterações da percepção e ilusões são geralmente visuais nas demências, particularmente na DCLewy, mas as alterações perceptivas também podem ser auditivas, olfativas e tácteis. São mais frequentes nos doentes com alteração visual e auditiva. As actividades sem objectivo, como a deambulação e as “arrumações sem sentido” (*rummaging*) são características da AD. As compulsões e os comportamentos estereotipados são mais frequentes na DFT, tal como a desinibição e a euforia, que se exibem como impulsividade, hiperoralidade, comportamentos socialmente desadequados e labilidade emocional. As perturbações do sono podem ser secundárias a outras perturbações psiquiátricas, podem-se associar a sonolência diurna e são particularmente difíceis para os cuidadores, que se têm de se manter igualmente despertos. As alterações comportamentais do sono da fase REM são características da DCLewy (Boeve et al 2001) (II).

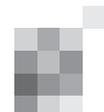
Recomendações:

Avaliação dos sintomas comportamentais e psicológicos

A avaliação dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência é essencial para o diagnóstico e tratamento, e deve ser efectuada em todos os doentes (Nível A). Os sintomas devem ser inquiridos activamente junto do doente e do cuidador directamente envolvido nos cuidados, usando escalas adequadas. (Norma de Boa Prática). A patologia concomitante deve ser sempre considerada como uma causa possível destes sintomas (Nível C).

Avaliação das actividades de vida diária

O declínio nas capacidades funcionais é um componente essencial no síndrome demencial. Tem uma grande



influência na quantidade e qualidade dos cuidados e é extremamente importante para o cuidador. A avaliação do estado funcional na vida diária faz parte do procedimento diagnóstico e permite que o clínico avalie a necessidade de cuidados pessoais ou institucionais. São usadas diferentes escalas para medir objectivamente estas capacidades e baseiam-se sobretudo na entrevista com o doente e cuidador. Dois tipos de actividade são medidas habitualmente: as básicas, ou gerais (como alimentar-se, vestir-se, etc) e as actividades instrumentais (como utilização de aparelhos, fazer compras). As escalas usadas com maior frequência são a escala de actividades de vida diária do Estudo Cooperativo na Doença de Alzheimer (*Alzheimer Disease Cooperative Study (ADCS)ADL Scale*, Galasko et al., 1997), o questionário de actividades funcionais (FAQ) (*Functional Activities Questionnaire*, Pfeffer et al., 1982); a escala de deterioração progressiva (PDS) (*Progressive Deterioration Scale*, DeJong et al., 1989) e a escala de avaliação da incapacidade funcional na demência (DAD, *Disability Assessment for Dementia*, Gélinas et al., 1999).

Recomendações:
Avaliação das actividades de vida diária
A incapacidade nas actividades de vida diária causadas pelo defeito cognitivo são um critério essencial para o diagnóstico de demência e deve ser sistematicamente questionado na investigação diagnóstica (Nível A). A forma mais prática de obter a informação necessária é a realização de uma entrevista semi estruturada com o cuidador, existindo para o efeito várias escalas já validadas (Norma de Boa Prática).

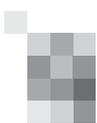
Avaliação da patologia concomitante
A existência de patologia concomitante é frequente, particularmente no doente idoso (IV), e pode agravar rapidamente o estado funcional e cognitivo do doente. Há uma forte associação entre a co-morbilidade médica e o estado cognitivo na DA (IV), e o tratamento optimizado da patologia médica pode potencialmente melhorar a capacidade cognitiva (Doraiswamy et al., 2002). A depressão, a patologia cardiovascular, as infecções, o efeito adverso das drogas, os pensamentos delirantes, as quedas, a incontinência e a anorexia são patologias concomitantes observadas frequentemente, ou surgem como complicações.
Algumas das patologias concomitantes que são identificadas nos grandes estudos pós-mortem de doentes com demência poderiam alterar a abordagem clínica do doente se tivessem sido conhecidas previamente. (IV, Fu et al., 2004).

Recomendações:
Avaliação da patologia concomitante
A avaliação da patologia concomitante é importante na avaliação do doente com demência, e deve ser efectuado não só no momento do diagnóstico, mas ao longo da evolução da doença, com particular atenção em episódios de súbito agravamento cognitivo ou do comportamento (Norma de Boa Prática).

Testes laboratoriais
A avaliação laboratorial integra de forma importante a avaliação geral do doente que se apresenta com defeito cognitivo. Os objectivos dos testes analíticos incluem: 1. identificar patologias concomitantes e/ou complicações, 2. identificar potenciais factores de risco, 3. investigar a base de potencial síndrome confusional associado, e 4. mais raramente, identificar a causa da demência. As alterações cognitivas podem-se associar a uma diversidade de perturbações metabólicas, infecciosas e tóxicas, que devem ser identificadas e tratadas. Para a maior parte destas patologias não há evidência científica, por estudos randomizados e controlados, que o tratamento reverta os sintomas cognitivos. No entanto, em doentes com síndrome confusional, progressão rápida ou apresentação atípica, a avaliação analítica pode ter frequentemente valor diagnóstico.

Recomendações:
Avaliação laboratorial
Os seguintes testes são geralmente propostos como obrigatórios para todos os doentes na primeira avaliação, tanto como potenciais causas de defeito cognitivo como co-morbilidade: velocidade de sedimentação, hemograma com plaquetas, electrólitos, cálcio, glicose, função renal e hepática, função tiroideia. Uma avaliação mais exaustiva pode ser pedida em casos individuais, por exemplo, vitamina B12 e serologias de sífilis, HIV e Borrelia (Norma de Boa Prática).

Neuroimagem
A imagem era considerada tradicionalmente importante apenas para excluir causas tratáveis de demência. Estas patologias constituem uma pequena proporção de todas as causas de demência, sendo a DA, a DV, a DCLewy, e a DFT de longe mais frequentes (Ott et al., 1995). A neuroimagem é actualmente a investigação mais importante para ajudar no diagnóstico diferencial das demências e nas decisões terapêuticas.



TAC

A TAC é sobretudo usada para excluir outras patologias que são potencialmente tratáveis com terapêutica cirúrgica, como por exemplo tumores, hematomas e hidrocefalia. A vantagem de tal procedimento tem sido debatida, mas provavelmente fica entre 1% e 10%, ou pode até ser menor (Hejl et al., 2002.; Clarfield, 2003) (II). Farina et al. realizou TAC em 513 doentes referenciados a uma clínica de memória dos quais 362 estavam dementes (Farina et al., 1999) (II). Em 26 deles (7.2%) foi detectada uma causa potencialmente reversível de demência. No entanto, em nenhum dos casos a TAC revelou alterações que não tenham sido descobertas clinicamente. Foster et al. efectuaram uma revisão sistemática sobre a utilização da TAC na demência (Foster et al., 1999). Comparando custos e parâmetros de avaliação (*outcome*) concluíram que a abordagem com melhor relação custo-efectividade era fazer a TAC a doentes com menos de 65 anos e tratar só os hematomas sub-durais. Recentemente, Condefer et al. (2004) mostrou que, numa clínica de memória, a TAC de rotina tinha impacto no diagnóstico em 12% dos casos e na abordagem terapêutica em 11% (II), sobretudo devido à identificação de alterações vasculares. Gifford et al. (2000) mostraram que existe uma considerável incerteza na evidência que sustenta orientações de predição clínica para identificar doentes com demência que devem efectuar neuroimagem. Adicionalmente, a aplicação dessas orientações pode não incluir doentes com causas potencialmente reversíveis de demência. Como tal, é aceite de forma geral que deve ser feita por rotina investigação imagiológica estrutural no doente com suspeita de demência.

RMN

A RMN (Ressonância Magnética Nuclear) pode ser usada pelas mesmas razões da TAC mas aumenta a especificidade do já muito sensível diagnóstico clínico.

Atrofia do hipocampo na DA

A atrofia do hipocampo é um marcador precoce e específico da DA (de Leon et al., 1989, 1997; Jack et al., 1992; Killiany et al., 1993; De Carli et al., 1995) (II-IV). Esta estrutura tem sido medida usando uma variedade de técnicas de delimitação e de limites anatómicos. Alguns estudos têm usado medidas lineares ou visuais (Scheltens et al., 1992, 1995; de Leon et al., 1996; O'Brien et al., 1997; Frisoni et al., 2002). Outros estudos têm usado medidas volumétricas das estruturas do lobo temporal interno, dada a sua suposta (se bem que questionável) maior precisão e fiabilidade. Os estudos que têm comparado estas técnicas de avaliação têm encontrado boa correlação entre elas (Desmond et al.,

1994; Whalund et al., 2000). Vários estudos usaram um método qualitativo que envolve uma escala de avaliação visual, geralmente uma escala de 4 ou 5 pontos, variando de atrofia ausente a atrofia grave (Scheltens et al., 1992; Erkinjuntti et al., 1993). Frisoni et al. utilizaram uma medida composta de medições lineares que incluíram o corno temporal (Frisoni et al., 1996). Pucci et al. encontraram a altura do hipocampo esquerdo como o parâmetro melhor discriminador (Pucci et al., 1998). Numa abordagem inovadora, Frisoni e colaboradores usaram a distância radial do corno temporal do ventrículo lateral nas sequências axiais de RMN medida nas películas impressas (Frisoni et al., 2002). A avaliação visual é consideravelmente mais rápida do que a volumetria e facilmente aplicável na prática clínica (Wahlund et al., 1999). A desvantagem pode ser uma maior variabilidade inter-avaliador (Scheltens et al., 1995). A sensibilidade e especificidade global para a detecção de DA ligeiro a moderado vs. controlos foi de 85% e 88% numa meta-análise (Scheltens et al., 2002), e a precisão da atrofia do hipocampo na DA ligeira variou entre 67% e 100% numa revisão sistemática (Chetelat et al., 2003) (I-II).

Degenerescência lobar fronto-temporal

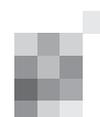
A atrofia peri-silvica assimétrica, predominantemente esquerda, caracteriza a afasia não fluente progressiva, e a atrofia do lobo temporal, anterior e assimétrica, é diagnóstica de DS. Em ambas as patologias, com o tempo, a atrofia torna-se mais difusa mas geralmente mantém-se assimétrica. O padrão de atrofia pode ser mais útil do que a atrofia em regiões isoladas para o diagnóstico diferencial de DFT vs DA (II) (Galton et al., 2001; Chan et al., 2001; Varma et al., 2002; Boccardi et al., 2003).

Demência vascular

A neuroimagem é essencial para o diagnóstico, de acordo com os critérios do grupo de trabalho internacional NINDS-AIREN, um dos mais frequentemente usados, e sem ela, o diagnóstico de DV será quando muito "possível" (Roman et al., 1993). Adicionalmente, os critérios especificam que territórios vasculares são "relevantes" para a DV. Estes incluem enfartes de grandes vasos, tal como enfartes bilaterais na artéria cerebral anterior ou posterior, nas regiões de associação, ou em zonas de barragem. Usando as normas operacionais de como classificar aspectos radiológicos por forma a cumprir os critérios NINDS-AIREN, a fiabilidade inter-observador do diagnóstico subiu significativamente de 40% para 60% (vanStraaten et al., 2003) (II).

A identificação da doença vascular na demência

A prevalência da doença vascular cerebral (DVC),



quer sintomática como assintomática, tal como a da DA, aumenta drasticamente com a idade. Os estudos neuropatológicos encontram, com frequência, enfartes cerebrais em doentes com critérios de DA definitiva (Snowdon et al., 1997). Os enfartes, mesmo que pequenos, aumentam significativamente a probabilidade de expressar demência, sugerindo um efeito sinérgico. Dado que a doença vascular concomitante pode ser objecto de intervenções terapêuticas para potencialmente melhorar a progressão da doença, a imagem cerebral pode ser importante para o manejo clínico do doente demente com DVC co-existente. A evidência preliminar dos ensaios com tratamento anti-hipertensor de indivíduos idosos apoia esta noção, apesar de serem necessários ensaios clínicos prospectivos com estudo imagiológico.

Miscelânea

Em acréscimo ao já descrito, outros sinais imagiológicos podem incluir: atrofia do caudado bilateral na doença de Huntington, sinal hipertenso no putamen na doença de Creutzfeldt Jakob (DCJ) esporádica e sinal hipertenso no pulvinar na nova variante da DCJ (Schroter et al., 2000) (II). A RMN de difusão mostra (na fase inicial) alterações focais na DCJ ainda não aparentes nas imagens de FLAIR, e podem envolver difusamente o cortex (Collie et al., 2001) (II). A degenerescência cortico-basal mostra um padrão típico de RMN, com atrofia parietal (peri-Rolândica) assimétrica e atrofia frontal, poupando a zona temporal interna (Kitagaki et al., 2000) (II). A hidrocefalia de pressão normal é uma entidade clínica questionável, sendo difícil decidir se um doente poderá beneficiar da colocação de uma derivação (*shunt*). A adesão rigorosa aos critérios clínicos e de MRI é importante, com informação adicional de punção lombar com pressão de abertura do líquido cefalo-raquidiano, e a ocorrência de ondas B (Vanneste, 2000) (II). Estes critérios de MRI incluem o alargamento ventricular com sulcos normais e sem patologia da substância branca. Na DCLewy tem sido descrita atrofia do lobo temporal interno em MRI em menor frequência do que na DA, e como tal, a ausência de atrofia do lobo temporal interno pode ser sugestiva de DCLewy (Barber et al., 1999) (II).

SPECT e PET

O SPECT e o PET são frequentemente usados como parte da investigação, sobretudo em clínicas da memória e como complemento à imagem estrutural em diagnósticos diferenciais difíceis. Uma vez mais, o objectivo deverá ser aumentar a especificidade dos critérios de diagnósti-

co clínicos e de imagem estrutural. Os estudos de imagem funcional mais frequentes incluem os que medem o fluxo sanguíneo regional com SPECT (^{99m}Tc -HMPAO ou ^{133}Xe) e os que medem o metabolismo da glicose com ^{18}F -FDG-PET. A redução do fluxo sanguíneo ou do metabolismo da glicose nas áreas parieto-temporais é o critério diagnóstico mais frequentemente descrito para a DA. Numa meta-análise recente comparando doentes com DA e controlos, as imagens funcionais com SPECT originaram sensibilidades ponderadas entre 65% e 71% com especificidade de 79% (Dougall et al., 2004). Poucos estudos usando o SPECT avaliaram de forma adequada a comparação entre DA e outras demências. Os poucos que o fizeram encontraram uma sensibilidade e especificidade ponderada para DA vs DFT de 71% e 78% respectivamente, e para DA vs DV de 71% e 75% respectivamente (Dougall et al., 2004). Numa meta-análise recente, a sensibilidade global do diagnóstico de DA por PET, vs controlos, foi de 86%, e a especificidade global foi de 86% (Patwardhan et al., 2004). A maior parte dos estudos de SPECT e PET foram de classe II, apesar de muitos deles não terem tido avaliação dos resultados em ocultação (IV). O facto de todos as razões de probabilidade (*likelihood ratios*) positivas terem sido <5 indica que o fluxo sanguíneo cerebral avaliado por SPECT ou o metabolismo da glicose avaliado por PET melhoram moderadamente a certeza diagnóstica quer quando a DA é comparada com controlos quer com outras demências (Jagust et al., 2002). Curiosamente, não há diferença no valor diagnóstico entre o fluxo cerebral regional avaliado por SPECT e o metabolismo da glicose avaliado por PET. Para além disso, muito poucos estudos avaliaram o valor adicional da imagem funcional sobre a imagem estrutural. Por outro lado, um consórcio internacional de investigadores argumentou que, apesar da moderada especificidade do FDG-PET para o diagnóstico quer clínico quer patológico de DA (73-78%), devido à sua elevada sensibilidade, um PET negativo (ou seja, normal), apoia fortemente uma evolução sem doença (Silverman et al., 2001).

Alguns estudos têm sugerido que o SPECT usando o ligando para o transportador da dopamina pré-sináptico ^{123}I -FP-CIT (DAT-SPECT) consegue distinguir DCLewy de DA e de envelhecimento normal. Observa-se redução da actividade do transportador da dopamina no estriado na doença de Parkinson (DP) idiopática, DCLewy, e PSP, mas não na DA (II-III) (Walker et al., 2002; O'Brien et al., 2004; Tolosa et al., 2006). Estes resultados levaram a que o comité de consenso para o diagnóstico de DCLewy incluísse este método na versão mais recente das suas recomendações (McKeith et al., 2005).

Recomendações: Neuro-imagem

Qualquer doentes com suspeita de demência deve ter estudo de imagem estrutural: a TAC sem contraste pode ser usada para identificar lesões tratáveis cirurgicamente e doença vascular (Nível A). Para aumentar a especificidade deve ser usada a RMN (com um protocolo incluindo sequências T1, T2 e FLAIR) (Nível A). O SPECT e PET pode ser útil nos casos em que há incerteza diagnóstica após realização de avaliação clínica e estrutural, e não deve ser usada como único método imagiológico (Nível B).

Electroencefalografia (EEG)

O EEG é um exame facilmente acessível, não invasivo e passível de ser repetido. A lentificação difusa do ritmo de base é um aspecto da DA e da DCLewy. O EEG pode ser completamente normal na degenerescência lobar frontal avançada, apesar das alterações serem relativamente frequentes em todo o grupo de DFT (Chan et al., 2004). Há uma relação global entre a gravidade da demência e as alterações de EEG na DA e na DCLewy. Tem havido múltiplos estudos a demonstrar a capacidade do EEG para distinguir clinicamente DA de controlos, com uma sensibilidade que é comparável à de outras técnicas tais como a neuroimagem (Claus et al., 1998, 1999; Jelic et al., 1999, 2000). No entanto, há uma escassez de estudos que exploram o diagnóstico diferencial das demências com confirmação neuropatológica. Robinson et al. descreveram uma série de doentes com confirmação neuropatológica de DA (86 doentes) e DV e mista (17 doentes), com avaliação de EEG em oclusão (II) (Robinson et al., 1994). As alterações de EEG foram frequentes na DA não complicada, com uma sensibilidade de 87%. De realçar que um EEG normal teve um valor preditivo negativo de 82% para diagnóstico de DA. Tem havido poucos estudos que investigaram o valor adicional do EEG a uma investigação completa clínica e imagiológica. Claus et al. investigaram o valor adicional do EEG num estudo comparando 49 indivíduos controlos com e sem alterações cognitivas mínimas e 86 doentes com DA provável (II) (Claus et al., 1999). O ganho diagnóstico máximo de 38% para um EEG anormal foi encontrado quando a probabilidade prévia era baixa, cerca de 30-40%. Quando a probabilidade pré-teste foi elevada (80-90%), então o ganho diagnóstico de um EEG anormal foi muito mais baixo, entre 7 e 14%.

Em algumas demências específicas, o EEG tem uma contribuição elevada. A actividade periódica é parte dos critérios clínicos para o diagnóstico de DCJ, particularmen-

te na variante esporádica. Zerr et al. descreveram 805 doentes com DCJ confirmada neuropatologicamente nos quais o EEG foi efectuado (I) (Zerr et al., 2000). A presença de complexos ponta-onda lenta periódicos proporcionou 66% de sensibilidade e 74% de especificidade, dados comparáveis às pequenas séries de Steinhoff et al. (I) (1996). O aparecimento de actividade periódica é, no entanto, variável, e pode desaparecer durante a evolução da doença, tornando útil a realização repetida de EEG.

A amnésia transitória epiléptica devido a crises focais do lobo temporal pode simular DA (Zeman et al., 1998; Hogh et al., 2002). O EEG pode ser diagnóstico nesta patologia.

Recomendações: EEG

O EEG pode ser um método auxiliar útil, e deve ser incluído na investigação de doentes com suspeita de doença de Creutzfeldt-Jakob ou com amnésia epiléptica transitória. (Nível B).

Análise do LCR

A análise do LCR (com contagem de células, proteínas, glucose e eletroforese das proteínas) é mandatória quando há suspeita de doença inflamatória, vasculite ou desmielinização, e em casos de demência de início precoce, declínio rápido, flutuações marcadas ou patologia extensa da substância branca cerebral na TAC ou RMN. Um vasto conjunto de investigações têm sido publicadas sobre o valor acrescentado de marcadores “específicos” no LCR, tais como o amiloide β (1-42) (A β 42), a tau total (tau), a fosfo-tau e a proteína 14-3-3. A A β 42 está diminuída no LCR de doentes com DA, provavelmente como resultado do depósito da A β 42 fibrillar nas placas senis. A tau está aumentada no LCR dos doentes com DA, como reflexo da libertação de tau no LCR com perda neuronal. A fosfo-tau deve-se ao depósito neurofibrillar. A presença de proteína 14-3-3 no LCR é uma medida de perda neuronal (aguda) e de lesão cerebral e associa-se a DCJ.

DA vs controlos

A A β 42 está diminuída e a tau está aumentada no LCR de doentes com DA comparando com controlos não dementes, doentes com depressão, e doentes com queixas de defeito de memória associadas a abuso alcoólico (Sunderland et al., 2003; Blennow et al., 2003a,b). A sensibilidade ponderada e especificidade da A β 42 na DA vs controlos obtida em 13 estudos foi 86% e 90%. A tau teve sensibilidade de 81% e especificidade de 90% acumulada em 36 estudos (II-III) (Blennow et al., 2003a). Uma meta-

análise recente mostrou diferenças consideráveis nas concentrações absolutas da A β 42 e da tau entre laboratórios, mesmo quando foi usado o mesmo *kit* de teste (Sjogren et al., 2001). Usando a combinação entre os dois marcadores para DA versus controlos, pode-se atingir uma elevada sensibilidade (85-94%) e especificidade (83-100%) (II) (Verbeek et al., 2003). Em doentes com DA de início precoce, comparando com controlos, foi encontrada uma sensibilidade de 81% com especificidade de 100% (III) (Schoonenboom et al., 2004). Para teste de referência é usado o diagnóstico clínico, por vezes com um tempo de seguimento, durante o qual não houve mudança de diagnóstico (Schoonenboom et al., 2004; Pijnenburg et al., 2004). Apenas dois estudos tiveram validação neuropatológica do diagnóstico (Tapiola et al., 2000; Clark et al., 2003). Nestes estudos foi encontrada a mesma alta sensibilidade e especificidade para a distinção entre DA e controlos (I). Um estudo investigou e encontrou uma associação entre o número de placas senis e a concentração de A β 42 no LCR (Strozyk et al., 2003).

DA vs outras demências

Foi encontrada diminuição de A β 42 no LCR na DFT (Riemenschneider et al., 2002; Schoonenboom et al., 2004), DCLewy (Kanemaru et al., 2000), DV (Hulstaert et al., 1999; Nagga et al., 2002), e DCJ (Van Everbroeck et al., 1999), comparando com controlos (para DA vs DFT: especificidade 59-81% (I) (Riemenschneider et al., 2002; Schoonenboom et al., 2004; Pijnenburg et al., 2004); para DA vs DV: especificidade 71% (II) (Kapaki et al., 2003). A tau está aumentada em muitas outras demências, tais como na DFT (II) (Green et al., 1999; Fabre et al., 2001; Riemenschneider et al., 2002; Schoonenboom et al., 2004), e na DCJ (I) (Otto et al., 2002). Na VD têm sido descritos resultados controversos: a especificidade variou entre 14% e 83% (II-III) (Blennow et al., 1995; Andreasen et al., 1998; Kapaki et al., 2003) comparando com DA. Na DFT variou entre 26% e 75% (II-III) (Riemenschneider et al., 2002; Schoonenboom et al., 2004; Pijnenburg et al., 2004). Na DCLewy a tau é habitualmente normal (II) (Kanemaru et al., 2000). A combinação da A β 42 com a tau total aumenta especificidade e o valor preditivo negativo (II): DA vs grupo total de outras demências: 58-85% (Verbeek et al., 2003); DA vs DFT: 85% (Riemenschneider et al., 2002); DA vs DCLewy e DV: especificidade 67% e 48%, respectivamente, com um valor preditivo negativo de 95% (I) (Andreasen et al., 2001).

Estudando doentes com DA comparados com um grupo emparelhado para a idade de doentes com DFT, encontrou-se uma boa sensibilidade (72%) e elevada espe-

cificidade (89%) e uma muito baixa razão de probabilidade negativa (-LR=0.03) (Schoonenboom et al., 2004). Em geral, para estudos em que se juntou a fosfo-tau, a especificidade foi ainda maior (II-III) (Blennow et al., 2003).

DCJ

Na DCJ foram descritos valores muito elevados de tau, maiores que na DA, originando uma elevada sensibilidade e especificidade, 93% e 90-100% (I) (Kapaki et al., 2001, Otto et al., 2002). A avaliação da proteína 14-3-3 na forma esporádica da DCJ tem uma sensibilidade de 90-100% e especificidade de 84-96% (i-II) (Zerr et al., 1998, 2000; Lemstra et al., 2000; Otto et al., 2002; Van Everbroeck et al., 2003). Foram encontrados resultados falsos positivos em enfartes cerebrais, encefalites, tumores e DA rapidamente progressiva (I-II) (Zerr et al., 1998; Poser et al., 1999; Lemstra et al., 2000). Quando a suspeita clínica de DCJ é elevada, a combinação de EEG (Poser et al., 1999), RMN e avaliação da proteína 14-3-3 tem a precisão máxima (I-II) (Lemstra et al., 2001).

Recomendações: LCR

Recomenda-se a análise do LCR com contagem de células, proteínas, glicose e electroforese das proteínas em doente com suspeita clínica de certas patologias e em doentes com apresentações clínicas atípicas (Norma de Boa Prática). A tau total, a fosfo-tau e a A β 42 no LCR podem ser usadas como adjuvantes em casos de diagnóstico duvidoso (Nível B). A avaliação da proteína 14-3-3 é recomendada para a identificação de DCJ em doentes com demências rapidamente progressivas (Nível B).

Estudo genético

Muitas demências degenerativas podem ocorrer como doenças autossómicas dominantes com fenótipos semelhantes à doença esporádica, exceptuando na idade de início precoce. A prevalência de doença autossómica dominante varia de menos de 1% na DA a quase 50% em algumas séries de DFT. Foram identificados três genes que causam DA familiar, o gene da proteína precursora do amilóide (APP) e o genes das presenilinas 1 e 2. Em alguns casos de DFT familiar foram encontradas mutações da tau. Na DCJ familiar foram encontradas mutações no gene da proteína priónica. Há um crescente número de genes raros sobretudo nos síndromes "demência plus". O benefício de rastreio de mutações em populações não seleccionadas é baixo, por exemplo, não foi encontrada nenhuma

mutação da proteína tau numa grande série de doentes com diagnóstico clínico de demência não DA (Houden et al., 1999). No entanto, num doente com fenotipo apropriado e história familiar autossómica dominante, o estudo genético das mutações descritas pode dar um diagnóstico específico. Esta avaliação deve ser efectuada apenas em centros especializados com consentimento e aconselhamento genético adequados. A identificação de uma mutação patogénica conhecida num membro da família com doença pode permitir o estudo pré-sintomático nos restantes, e o protocolo de doença de Huntington para testes preditivos e aconselhamento deve ser seguido (Harper et al., 1990). O diagnóstico por autópsia em demências familiares pode ser valorizado para estabelecer o significado de uma variação na sequência genética numa família para subseqüente diagnóstico e aconselhamento.

Foram identificados um conjunto de genes que aumentam o risco, sendo o polimorfismo da Apolipoproteína (Apo) E4 o melhor estudado. Adicionar o teste da ApoE aumenta o valor preditivo positivo do diagnóstico de DA de 90 para 94% em séries com confirmação neuropatológica (Mayeux et al., 1998). Nos doentes com diagnóstico clínico de demência não Alzheimer, a ausência do alelo $\epsilon 4$ da Apo E4 aumentou o valor preditivo negativo de 64% para 72%.

Recomendações: Teste genético

O rastreio de mutações patogénicas conhecidas pode ser efectuada em doentes com o fenotipo adequado ou perante história familiar de uma demência com carácter autossómico dominante, e só deve ser efectuada em centros especializados com aconselhamento adequado dos doentes e dos seus familiares, e com consentimento (Norma de Boa Prática). O estudo genético pré-sintomático pode ser realizado em adultos em que há clara história familiar, e quando há uma mutação conhecida num indivíduo afectado, para assegurar que um resultado negativo é clinicamente significativo. Recomenda-se que seja seguido o protocolo da doença de Huntington (Norma de Boa Prática). A avaliação do gene da Apo E por rotina não é recomendada (Nível B).

Outras investigações

Investigação adicional pode dar informação essencial no diagnóstico diferencial de demências, como por exemplo, o estudo metabólico da cultura de fibroblastos, estudo enzimático dos leucócitos, estudos dos aminoácidos urinários, e similares. Exames de imagem exaustivos

podem dar informação na suspeita de síndromes paraneoplásicas. A biópsia de tecidos específicos pode ter o seu valor. Por exemplo, a biópsia hepática na suspeita de doença de Wilson e biópsia de pele e músculo em doenças como arteriopatia cerebral autossómica dominante com enfartes sub-corticais e leucoencefalopatia (CADASIL) (100% de especificidade e 45% de sensibilidade) (Markus et al., 2002), doença de corpos de Lafora e citopatias mitocondriais. A biópsia da amígdala pode demonstrar a presença da proteína priónica na variante DCJ.

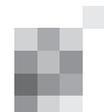
A biópsia cerebral pode dar histologia diagnóstica específica, mas deve ser apenas efectuada quando se suspeita de uma doença tratável, tal como vasculite cerebral. Em geral, deve ser feita uma biópsia de toda a espessura do lobo temporal ou frontal não dominante, para incluir as leptomeninges e a substância branca. Em muitos casos, a doença por príões não pode ser excluída do diagnóstico diferencial, e devem usar-se instrumentos de craniectomia descartáveis ou instrumentos que possam ficar de “quarentena” até que seja efectuado um diagnóstico específico.

Recomendações: Biópsias

As biópsias de tecidos podem proporcionar diagnósticos específicos em algumas demências raras. Este procedimento deve só ser realizado em centros especializados em casos seleccionados criteriosamente. (Norma de Boa Prática).

Comunicação do diagnóstico

Têm particular interesse para o médico especialista as leis relacionadas com a informação do diagnóstico à própria pessoa, mais do que à sua família. A maior parte dos países europeus não transformaram o direito ao diagnóstico num direito absoluto sem nenhuma excepção. A maior parte das legislações permitem que o médico limite a informação do diagnóstico, se se considera ser no “melhor interesse” do doente, ou se esta informação puder causar “grave perturbação” da saúde mental ou física do doente (*Alzheimer Europe*, 2000). No entanto tem surgido um crescente consenso (*Alzheimer Europe*, 2001) a favorecer a informação do diagnóstico ao doente, num momento em que a pessoa esteja capaz de o compreender. Tem sido demonstrado que essa informação alivia a ansiedade da incerteza e maximiza a autonomia individual e de escolha ao fornecer a informação necessária para a tomada de decisão e planeamento antecipado (IV) (Fearnley et al., 1997) incluindo a decisão de dar consentimento informado para projectos de investigação e de autópsia.



Recomendações:

Comunicação do diagnóstico

A informação sobre o diagnóstico deve ser efectuada com tacto e deve ser acompanhada da informação sobre as consequências e a progressão da doença, assim como de contactos úteis tais como de Associações de Alzheimer locais ou nacionais. Em países onde seja possível, o clínico pode também encorajar o doente a delinear indicações do seu futuro tratamento e preferências nos cuidados (Norma de Boa Prática).

Tratamento da doença de Alzheimer e de outras patologias associadas a demência

Para abordar as necessidades complexas do doente com demência e do seu cuidador ao longo da doença, o médico especialista em demências deve colaborar com outros profissionais de saúde com especial treino em demências. O especialista deve marcar visitas regulares para o seguimento, com objectivos que incluem: 1. avaliação cognitiva, emocional, dos sintomas comportamentais, conjuntamente com o estado funcional; 2. avaliar indicações de terapêutica e monitorizar o efeito do tratamento farmacológico e não farmacológico; 3. assegurar a identificação e terapêutica adequada das patologias concomitantes e das complicações da própria demência; 4. avaliar a sobrecarga do cuidador e as suas necessidades; 5. avaliar as redes de cuidados e de suporte; 6. proporcionar aconselhamento continuado e orientação para o doente e para o cuidador nas questões de saúde e psicológicas, em medidas de segurança como a condução, e assuntos legais e financeiros; e 7. fazer as intervenções apropriadas ao doente e ao cuidador. O cuidador principal, quando possível, deve acompanhar o doente com demência às visitas de seguimento e aos exames.

Nestas recomendações é dada maior ênfase às recomendações do tratamento farmacológico. Muitos aspectos relevantes nos cuidados do doente com demência não são abordados, como por exemplo, meio em que vive, reabilitação cognitiva, cuidados de enfermagem, e cuidados de fim de vida. Para o tratamento da demência, esta revisão limita-se à demência (e não defeito cognitivo ligeiro) e aos fármacos que têm sido clinicamente testados na demência e que estão disponíveis no mercado, apesar de poderem não estar registados em todos os países. Também são incluídos resultados negativos, se publicados, enquanto que substâncias em fase experimental não foram incluídas. Tem que se enfatizar que a classe de evidência não reflecte necessariamente a dimensão do efeito

e e a potencial relevância clínica, o que tem de se tomar em consideração quando se fazem recomendações.

Tratamento da doença de Alzheimer

Inibidores da colinesterase

Os inibidores da colinesterase (ChEIs) representam a primeira classe de fármacos aprovada para o tratamento específico sintomático da DA. Seguindo a introdução da tacrina, o primeiro ChEI a ser aprovado, surgiram o donepezilo, a rivastigmina e a galantamina. Há múltiplos ensaios clínicos randomizados, controlados com placebo, de grande dimensão, com estas substâncias, que estabelecem a eficácia nas funções cognitivas, na avaliação global, nas AVD em doentes com DA ligeiro a moderado, com dimensões do efeito modestas (Rogers et al., 1996, 1998; Rösler et al., 1999; Raskind et al., 2000; Tariot et al., 2000; Brodaty et al., 2005) (I). Os ChEIs são geralmente bem tolerados. No entanto, os efeitos adversos mais frequentes são gastrointestinais, tais como náusea, diarreia e vómitos, e podem levar ao abandono da terapêutica em alguns doentes. A utilização dos ChEIs na DA ligeira a moderada tem sido analisada em revisões sistemáticas e meta-análises, e a sua eficácia foi confirmada (Birks et al., 2000; Birks e Harvey, 2006; Loy e Schneider, 2006). Da mesma forma, recomendações como as que são proporcionadas pela AAN, recomendam que os ChEIs devem ser considerados em doentes com DA ligeira a moderada (Doody et al., 2001). Apesar de estar a ser revisto, o documento de recomendações do *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) no Reino Unido para a orientação da tecnologia da saúde de 2001 recomenda que os ChEIs devem ser considerados na DA ligeira a moderada (NICE, 2001).

Em relação à duração da eficácia, o estudo com tratamento continuado mais longo foi com donepezilo, efectuado durante 1 ano. Este estudo mostrou que a eficácia se manteve pelo menos 1 ano e que houve uma redução de 38% de risco de declínio cognitivo entre doentes sob tratamento quando comparados com doentes sob placebo (Winblad et al., 2001; Mohs et al., 2001) (I). Um estudo recente controlado com placebo, efectuado em 3 anos, nos quais houve múltiplas fases de descontinuação, mostrou que as pontuações cognitivas e o estado funcional eram significativamente melhores com donepezilo em 2 anos, mas que as diferenças eram pequenas e não traduziam benefícios nas medidas de parâmetros de avaliação primários definidos como institucionalização ou progressão para a incapacidade em 3 anos (*AD 2000 Collaborative Group*, 2004) (II). Tem havido extensões dos estudos controlados com placebo, com seguimento até aos 5 anos, em que os dados históricos ou predição baseada no modelo

para o ramo “não tratado” foi usado como controlo. Estes estudos sugerem uma lenta progressão dos sintomas nos doentes tratados. A perda dos controlos nestes estudos, e os enviesamentos devido aos abandonos limitam, no entanto, as suas conclusões (Rogers et al., 2000; Pirttala et al., 2004; Winblad et al., 2006) (III).

A avaliação inicial da eficácia dos ChEIs tem sido focada nas funções cognitivas, em escalas de mudança global e AVD. Subsequentemente foi mostrado pequeno efeito benéfico dos ChEIs nos sintomas comportamentais da DA (Tariot et al., 2000; Feldman et al., 2001; Trinh et al., 2003). Em relação ao estágio da doença, os ensaios randomizados controlados com placebo estudando o donepezilo confirmaram a eficácia em doentes com DA ligeira, em fase inicial, assim como em doentes com DA moderada a moderadamente severa (Feldman et al., 2001; Seltzer et al., 2004) (I). Houve apenas um único ensaio randomizado, de grande dimensão, controlado e em dupla ocultação, com comparação directa da eficácia de ChEIs: a comparação da rivastigmina com o donepezilo num ensaio randomizado, controlado, de grande dimensão, em 2 anos, mostrou que a eficácia foi comparável na medida de objectivo primário. Algumas das medidas de eficácia secundárias favoreceram a rivastigmina e a tolerância ao fármaco foi melhor com o donepezilo (Bullock et al., 2005) (II). Há alguma evidência (de estudos abertos) que doentes que não toleram ou que não parecem beneficiar de um dos ChEIs, podem tolerar ou esboçar benefício com outro (III) (Auriacombe et al., 2002; Bartorelli et al., 2005). Foram efectuadas várias tentativas para quantificar a utilidade clínica dos ChEIs. Os ChEIs não têm sido considerados fármacos modificadores da doença (Livingston and Katona, 2000; Clegg et al., 2001; Trinh et al., 2003). Uma meta-análise do custo-efectividade dos ChEIs concluiu que, com base na actual evidência, as implicações da utilização do donepezilo, rivastigmina ou galantamina para tratar doentes com DA são pouco claras (Clegg et al., 2001). Outra meta-análise de 29 estudos controlados com ChEIs mostrou um impacto, mas com benefício modesto nos parâmetros de avaliação neuropsiquiátricos e funcionais, mas pareceu não haver diferença entre os diferentes fármacos nestes parâmetros (Trinh et al., 2003) (I).

Memantina

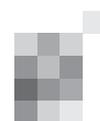
A memantina, um antagonista não competitivo do receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA), representa a segunda classe de fármacos aprovada para o tratamento sintomático específico da DA. O composto bloqueia a hiper-activação crónica dos receptores NMDA que se pensa contribuir para a sintomatologia e patogénese da DA. Estão publicados

ensaio com memantina em doentes com demência, de larga escala, randomizados e controlados com placebo. Dois estudos foram efectuados em doentes com DA moderada a severa (I) (Reisberg et al., 2003; Tariot et al., 2004), um dos quais em doentes sob terapêutica estável com donepezilo (Tariot et al., 2004). Outro estudo randomizado, controlado com placebo, foi efectuado numa população mista de doentes com AD severa e DV severa (Winblad and Poritis, 1999) (I). Até à data nenhum estudo com DA ligeira foi publicado em revistas com revisão. Recentemente, os dados disponíveis publicados foram revistos numa meta-análise do Cochrane e os autores concluíram que a memantina causava uma redução clinicamente relevante da deterioração em doentes com DA moderada a severa aos 6 meses (I) (Areosa SA et al., 2005). Este resultado traduziu-se em menor deterioração funcional e cognitiva (I). A memantina foi bem tolerada, quer dada sozinha, quer também no estudo em que foi combinada com o donepezilo (I) (Tariot et al., 2004). Os doentes a tomar memantina pareceram ser menos susceptíveis a ter agitação. Não se sabe se a memantina tem ou não um efeito na DA ligeira a moderada (Areosa SA., et al, 2005).

Com a excepção do estudo de Winblad e Poritis (1999), em que a capacidade de desempenho não se baseou na avaliação cognitiva, todos os outros estudos mostraram superioridade estatisticamente significativa no desempenho cognitivo dos doentes tratados com memantina comparando com placebo, usando a bateria de incapacidade grave (*Severe Impairment Battery*) (SIB) (I). No estudo de Winblad e Poritis, os efeitos estatisticamente significativos foram demonstrados para a avaliação funcional e global (I). Um dos ensaios na DA moderada a severa incluiu um questionário fármaco-económico e demonstrou redução no tempo dispendido pelo cuidador e nos custos sociais totais (Wimo et al., 2003). No estudo de Tariot et al., (2004), a memantina teve um efeito positivo nas perturbações do comportamento avaliadas pelo NPI (I).

Outros fármacos e intervenções

Há diversas medidas terapêuticas que têm sido sugeridas para o tratamento da DA, incluindo a ginkgo biloba, os anti-inflamatórios não esteróides (NSAIDs), os estrogéneos e as estatinas. Foram descritos três estudos randomizados controlados na DA com o extracto Egb 761 da ginkgo biloba. Todos estes estudos envolveram populações mistas de doentes, incluindo DA, demência multi-enfartes e ainda um estudo com doentes com DCLig. A duração do tratamento foi de cerca de 1 ano. Em dois estudos, alguns parâmetros medidores da cognição e do comportamento melhoraram significativamente (Kanowski et al., 1996; Le Bars et al., 1997), apesar dos métodos, em um, e a análise



dos resultados, no outro, não terem sido os habituais (II); no terceiro estudo não houve diferenças significativas entre a ginkgo biloba e o placebo (II) (van Dongen et al., 2003). Uma meta-análise dos resultados publicados em doentes com demência concluiu que apesar de, globalmente, parecer sugerir evidência de melhoria na cognição e no estado funcional, os três ensaios mais recentes mostraram resultados inconsistentes. É necessário um ensaio alargado utilizando metodologia mais adequada (Birks et al., 2002) (I).

Os anti-oxidantes, tais como a vitamina E, têm sido estudados para avaliar se atrasam a progressão no doentes com DA. Num ensaio de grande dimensão, randomizado, controlado com placebo (Sano et al., 1997) em doentes com DA moderado, a vitamina E (dada na dose de 1000 UI, duas vezes por dia, durante 2 anos) atrasou significativamente o tempo para atingir um parâmetro de avaliação composto de medidas primárias, indicando agravamento clínico, e menos doentes a receber vitamina E foram institucionalizados comparando com aqueles que fizeram placebo (I). Houve uma tentativa de meta-análise com estudos randomizados e controlados com vitamina E, que só conseguiu encontrar o estudo mencionado anteriormente, e concluiu que não há suficiente evidência para a eficácia da vitamina E no tratamento da DA. Há, no entanto, suficiente evidência para um possível benefício, de forma a justificar estudos subsequentes (I) (Tabet et al., 2004). Adicionalmente, uma meta-análise de grande dimensão de estudos com vitamina E mostrou que as doses elevadas dos suplementos de vitamina E (> ou = 400 UI/d) podem aumentar a mortalidade total (I) (Miller et al., 2004).

Uma análise retrospectiva de dados epidemiológicos sugeriu que a exposição crónica a anti-inflamatórios não esteróides foi protectora de DA (McGeer et al., 1996). Em estudos prospectivos, contudo, só a indometacina pareceu estabilizar a cognição num ensaio de 6 meses, com elevada taxa de abandonos (I) (Rogers et al., 1993; Scharf et al., 1999; Aisen et al., 2000; Van Gool et al., 2001; Aisen et al., 2003). De forma similar, num estudo de grande dimensão randomizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, o inibidor da ciclo-oxigenase-2, o rofecoxib, dado durante um ano, não foi eficaz na redução da progressão da DA (Reines et al., 2004) (I).

Em dois estudos com análise retrospectiva ou transversal, as estatinas usadas no tratamento da hipercolesterolemia diminuíram a prevalência da DA (Jick et al., 2000; Wlozin et al., 2000). Este efeito foi independente do viés de selecção (efeito de corte mais saudável), mas confinado aos que tinham menos de 80 anos de idade (Rockwood et al., 2002), e pareceu ser modificado pela presença de certas patologias médicas crónicas: a redução do risco de DA

foi observada nos doentes com doenças como hipertensão e doença coronária (Zamrini et al., 2004). A pravastatina não mostrou efeito significativo na função cognitiva ou incapacidade (Shepherd et al., 2002); a atorvastatina mostrou efeito significativo no efeito cognitivo a 6 meses mas não a 12 meses (III) (Sparks et al., 2005). Uma meta-análise dos dados disponíveis concluiu que não há evidência suficiente para recomendar as estatinas para a redução do risco de DA (Scott e Laake, 2003) (II).

Em análises retrospectivas ou transversais pós-menopausa, foi sugerido que o uso de estrogéneos originaria benefício sintomático ou reduziria o risco de DA. Estudos prospectivos, randomizados, controlados com placebo não conseguiram, no entanto, demonstrar benefício sintomático dos estrogéneos, dados até 1 ano, em mulheres com DA ligeira a moderada, com ou sem histerectomia (III) (Wang et al., 2000; Henderson et al., 2000; Mulnard et al., 2000). Apesar do tratamento com estrogéneos elevar o nível de estradiol e estrogénios naturais, não houve associação entre o nível de hormonas e o funcionamento cognitivo após 1 ano de tratamento (Thal et al., 2003). Uma meta-análise concluiu que a terapêutica de substituição com estrogéneos não está indicada para melhoria ou preservação cognitiva em mulheres com DA (I) (Hogervorst et al., 2002). Da mesma forma, o resultado do estudo prospectivo “*Women’s Health Initiative Memory Study*”, controlado com placebo, de grande dimensão, mostrou que a utilização dos estrogéneos e de progesterona em mulheres pós-menopausa, após um tempo médio de seguimento de 4 anos, se associou a um significativo aumento do risco de demência (Shumaker et al., 2003) (I). Meta-análises para outros fármacos, incluindo a selegilina (Birks e Flicker, 2003), nicergolina (Fioravanti e Flicker, 2001), nimodipina (Lopez-Arrieta, 2002) e o piracetam (Flicker e Grimley Evans, 2004) concluíram que não há suficiente evidência para recomendar a sua utilização na DA (II).

Recomendações:

Tratamento da doença de Alzheimer

O tratamento com ChEIs (donepezilo, galantamina, ou rivastigmina) deve ser considerado no momento do diagnóstico de DA, tomando em consideração o benefício terapêutico esperado e as potenciais questões de segurança (Nível A). Uma expectativa realista dos efeitos terapêuticos e dos potenciais efeitos secundários deve ser discutida com o doente e os cuidadores (Norma de Boa Prática).

Em doentes com AD moderada a severa, o tratamen-

to com memantina pode ser considerado, sozinho ou em combinação com ChEIs, tomando em consideração a expectativa dos efeitos benéficos e as questões de segurança (Nível A). Expectativas realistas do efeito terapêutico e dos potenciais efeitos adversos devem ser discutidas com o doente e os cuidadores (Norma de Boa Prática).

Actualmente não há evidência suficiente para considerar a utilização da ginkgo biloba, fármacos anti-inflamatórios, nootrópicos, selegilina, estrogéneos, vitamina E e estatinas no tratamento ou prevenção de DA (Nível A-C).

Tratamento da demência vascular

Inibidores das colinesterases

Após se ter tornado evidente que a DV também se associa a defeitos colinérgicos, os ChEIs foram investigados em doentes com DV. Para além de existirem doentes com demência devido a DVC pura ou predominante, a doença vascular pode também co-existir com a patologia de DA, constituindo a demência mista. Houve dois estudos de grande dimensão, randomizados, controlados com placebo, com donepezilo em doentes com DV possível ou provável, e um estudo de grande dimensão, randomizado, controlado com placebo, com galantamina, em doentes com DV ou DA combinada com DVC. Nos dois estudos com donepezilo houve uma significativa melhoria nos dois parâmetros de avaliação principais (função cognitiva e escalas globais); o ADL melhorou significativamente em um estudo e mostrou uma tendência para melhoria no segundo estudo, no fim do período de tratamento (Black et al., 2003; Wilkinson et al., 2003) (I). Os resultados com a galantamina foram similares: os doentes sob o produto activo tiveram significativa melhoria quer em ambos os objectivos (*end-points*) primários quer nas ADL e nas escalas do comportamento, comparando com placebo (I) (Erkinjuntti et al., 2002). Apesar do estudo não ter poder para detectar mudanças nos dois sub-grupos de diagnóstico (i.e. VD provável e AD com DVC), as escalas cognitivas e globais mostraram melhoria significativa no grupo de DA com DVC, enquanto que as diferenças no sub-grupo de DV provável, quando comparado com placebo, não foram tão significativas (Erkinjuntti et al., 2002). Uma extensão por 6 meses sem ocultação deste estudo sugeriu que os benefícios poderiam ser mantidos até 1 ano (III) (Erkinjuntti et al., 2003). Uma meta-análise do *Cochrane* concluiu que há fraca indicação de que a galantamina seja útil na demência secundária a doença vascular, mas que se associa a elevada percentagem de efeitos adversos e

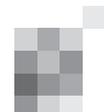
abandonos (I) (Craig e Birks, 2006). Dos dados extraídos dos ensaios clínicos (III-IV), a maior parte dos quais é de estudos em aberto ou análises *post-hoc*, há alguma evidência do benefício da rivastigmina no defeito cognitivo vascular, mas são necessários ensaios clínicos randomizados, controlados, em dupla ocultação, de larga dimensão (Craig e Birks, 2004). Uma meta-análise de dois estudos com donepezilo concluiu que a evidência indica que o donepezilo é bem tolerado e pode melhorar os sintomas cognitivos e as capacidades funcionais em doentes com defeito cognitivo vascular (Malouf e Birks, 2004). (I).

Memantina

Foram efectuados dois ensaios randomizados usando 20 mg/d de memantina controlados com placebo, de 6 meses de duração, em doentes com DV ligeira a moderada (Wilcock et al., 2002; Orgogozo et al., 2002). Estes estudos incluíram perto de 900 doentes e foram desenhados de acordo com métodos actuais, usando o ADAS-Cog e uma escala de avaliação global da mudança como medida primária de eficácia. Foram resumidos pela meta-análise recente do *Cochrane* (Areosa et al., 2005): nos dois estudos a memantina melhorou a cognição e o comportamento, mas este resultado não foi suportado por medidas clínicas globais (I). A memantina foi bem tolerada (I). Numa análise de sub-grupo destes estudos (Möbius e Stöfler, 2003) o benefício cognitivo pareceu ser mais marcado no sub-grupo de doentes com doença de pequenos vasos, que está ligado mais estreitamente à DA (III). Adicionalmente, foram publicados e revisitos alguns estudos de curta duração pelo Grupo *Cochrane*, em populações de demência menos bem definidas, incluindo estudos em doentes com DV e com demência de tipo não especificado. Em resumo, houve efeito benéfico na cognição (Ditzler, 1991), AVD (Ditzler, 1991), comportamento e escalas globais (Ditzler, 1991; Görtelmeyer, 1992) e na impressão global de mudança (Ditzler, 1991; Görtelmeyer, 1992) (III-IV). A meta-análise concluiu que doentes com demência vascular ligeira a moderada a receber memantina tiveram menor deterioração cognitiva após 28 semanas, mas que os efeitos não eram clinicamente perceptíveis. O fármaco foi bem tolerado em geral e a incidência de efeitos adversos foi baixa (Areosa SA et al., 2005).

Anti-agregantes e outros fármacos

Houve um pequeno estudo com aspirina em doentes com DV. Neste estudo os doentes tratados com aspirina tiveram uma melhor cotação na escala cognitiva ao terceiro ano e também uma significativa melhoria na perfusão cerebral nos primeiros 2 anos, comparando com o grupo controlo não tratado (Meyer et al., 1989) (III). Uma meta-



análise dos dados disponíveis mostrou que, apesar do seu vasto uso, não há ainda evidência de que a aspirina seja eficaz no tratamento de doentes com diagnóstico de DV (Rands et al., 2004). Numa revisão sistemática dos ensaios clínicos efectuados com pentoxifilina na DV, foram identificados quatro estudos preenchendo os critérios (serem randomizados, em dupla ocultação, controlados com placebo). Mostraram uma tendência para a melhoria da função cognitiva, mas sem diferenças com significado estatístico comparando com o placebo (Sha e Callahan, 2003) (I). Quando o bloqueador dos canais do cálcio, nifedipina, foi testado em doentes com “demência multi-enfartes”, num ensaio randomizado, controlado com placebo, de grande dimensão, não houve benefício significativo da terapêutica com nimodipina sobre o placebo na avaliação cognitiva, funcional e global (Pantoni et al., 2000) (I). Adicionalmente, num ensaio recente randomizado controlado com placebo em pacientes com demência vascular sub-cortical, não houve significativo efeito da nimodipina no parâmetro de avaliação primário, uma escala de avaliação clínica global (Pantoni et al., 2005). Os estudos com ginkgo biloba foram mencionados anteriormente.

Recomendações:

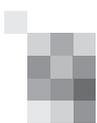
Tratamento da demência vascular

Os ChEIs (existe evidência actual para o donepezilo) devem ser considerados em doentes preenchendo critérios diagnóstico de DV de severidade ligeira a moderada (Nível B). As expectativas para o efeito do tratamento e os potenciais efeitos adversos devem ser discutidos com o doente e os cuidadores (Norma de Boa Prática). Na presença de defeito neurológico focal severo a precisão diagnóstica e os benefícios terapêuticos esperados devem ser cuidadosamente considerados, ponderando a contribuição que resulta do defeito sensitivo-motor versus a que resulta do defeito cognitivo para incapacidade global do doente (Norma de Boa Prática). Não há evidência suficiente para considerar o uso de memantina em doentes com demência vascular (Nível B). Não há evidência suficiente para sustentar a utilização de aspirina, ginkgo biloba, antagonistas do cálcio ou pentoxifilina no tratamento da DV (Nível A-C). O tratamento óptimo dos factores de risco vasculares, incluindo fármacos anti-plaquetários, deve ser assegurado, não só na demência vascular, mas também em doentes com outras demências ou doença vascular co-existente (Norma de Boa Prática).

Tratamento da demência associada a doença de Parkinson (D-DP) e Demência com corpos de Lewy (DCLewy)

Tanto na D-DP como na DCLewy existem consideráveis defeitos colinérgicos, e os ChEIs têm sido testados em ambas as situações. No total, houve 12 estudos com 4 fármacos (tacrina, donepezilo, rivastigmina e galantamina), descrevendo a utilização dos ChEIs em doentes com D-DP. Todos estes estudos foram pequenos (incluíram menos de 30 doentes), três deles foram controlados com placebo, oito foram em aberto e dois foram séries de casos. Foi descrita melhoria na cognição e nos sintomas neuropsiquiátricos na maioria desses estudos, especialmente nas alucinações. O agravamento do parkinsonismo foi pouco frequente e sendo sobretudo descrito tremor (Aarsland et al., 2004; Ravina et al., 2004). Um estudo recente com rivastigmina, de grande dimensão, controlado com placebo, mostrou que há melhoria estatisticamente significativa a favor da rivastigmina em ambos os objectivos primários, com dimensão de efeito modesto (ADAS-Cog para as funções cognitivas e *Clinical Global Impression of Change* (CGIC) da ADCS para avaliação global) assim como nas medidas secundárias. O perfil dos efeitos adversos foi comparável ao observado nos doentes com DA, sendo as náuseas e os vômitos o efeito adverso mais frequente. No grupo da rivastigmina, 10% dos doentes referiu agravamento subjectivo do tremor e 1.7% abandonaram o tratamento por essa razão. Não houve, no entanto, diferenças significativas entre a rivastigmina e o placebo nas pontuações motoras medidas objectivamente (Emre et al., 2004) (I).

Houve oito estudos a descrever a utilização dos ChEIs na DCLewy, envolvendo a tacrina, o donepezilo e a rivastigmina. Um destes estudos foi controlado com placebo, três foram controlados mas não randomizados e outros foram séries de casos. Todos os estudos, com excepção de um, descreveram a melhoria nas funções cognitivas, e metade deles melhoria nos sintomas neuropsiquiátricos, geralmente apatia e alucinações. O agravamento do parkinsonismo foi raro (Aarsland et al., 2004). Num estudo randomizado de grandes dimensões, prospectivo, controlado com placebo, a rivastigmina foi significativamente melhor que o placebo em um dos dois parâmetros de avaliação: a velocidade de processamento mental. Também houve melhoria no grupo da rivastigmina para o outro parâmetro: a cotação de sintomas neuropsiquiátricos, na análise da última observação transportada (LOCF: *last observation carried forward*) e na análise de casos observados, mas não considerando a intenção de tratar (ITT). Uma análise da resposta mostrou significativa redução na cotação do NPI dos 3 grupos. A rivastigmina não causou agra-



vamento dos sintomas motores (McKeith e tal., 2000) (I).

A eficácia da memantina não tem sido formalmente avaliada na DCLewy. Os dados (muito limitados) dos casos descritos, sugerem que cerca de dois terços dos doentes com DCLewy conseguem tolerar memantina, mas os efeitos sintomáticos são variáveis. Uma minoria teve agravamento da agitação, pensamento delirante de tipo paranóide e alucinações visuais quando expostos à memantina (Sabbagh et al., 2005; Ridha e tal., 2005) (IV).

Recomendações:

Tratamento da demência associada a doença de Parkinson e demência de corpos de Lewy

O tratamento com ChEIs (existe evidência actual para a rivastigmina) pode ser considerado em doentes com D-DP ou DCLewy (Nível A), tendo em consideração os benefícios esperados pelo tratamento e as questões de segurança. A expectativa realista do efeito do tratamento e os efeitos secundários potenciais devem ser discutidos com o doente e seus cuidadores (Norma de Boa Prática).

Não há evidência suficiente para a utilização da memantina na D-DP ou na DCLewy (Nível C), podendo associar-se a agravamento da agitação e dos sintomas psicóticos.

Monitorização do tratamento com ChEIs e memantina em doentes com demência

A vigilância do tratamento com ChEIs e memantina deve ser orientada pelo perfil de efeitos adversos e pelas condições clínicas do doente. A monitorização deve incluir avaliação regular da adesão ao tratamento, da eficácia (funções cognitivas, AVD, e sintomas comportamentais) e dos efeitos adversos. Em doentes com doença cardíaca ou factores de risco cardiovasculares significativos pode ser útil fazer um ECG para a vigilância subsequente. Não há evidência, determinada por estudos desenhados adequadamente, que possa ajudar o clínico a determinar quando se pára o tratamento.

Recomendações:

Monitorização do tratamento com ChEIs e memantina

A eficácia e os efeitos adversos devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento (Norma de Boa Prática). Quando ocorre declínio rápido ou apa-

rente perda de eficácia deve ser ponderada a interrupção do tratamento. Esses doentes devem ser vigiados mais estreitamente para avaliar se o efeito da interrupção ou agravamento justificam re-iniciar a terapêutica (Nível C).

Tratamento de outras demências

Não houve estudos controlados, randomizados, de dimensão adequada em outros tipos de demências degenerativas, tais como DFT, PSP ou DCB. Num pequeno estudo aberto, e em outro pequeno estudo randomizado, em dupla ocultação, controlado com placebo e cruzado, o donepezilo não foi eficaz em doentes com PSP: houve quando muito efeitos modestos na cognição, e efeitos prejudiciais nas AVD e na mobilidade (Fabbrini e tal., 2001; Litvan e tal., 2001) (III). Os inibidores selectivos da recaptção da serotonina, particularmente a paroxetina, foram usados em dois estudos abertos e num pequeno estudo cruzado, controlado com placebo, em doentes com DFT. Enquanto que os estudos abertos sugeriram alguns benefícios, sobretudo no comportamento, o estudo controlado com placebo não teve benefícios, mas sim deterioração cognitiva (Swartz e tal., 1997; Moretti e tal., 2003; Deakin e tal., 2004) (III).

Recomendações:

Tratamento de outras demências

Não há fármacos disponíveis para o tratamento específico de outras demências, tais como DFT, PSP e DCB (Nível C). Há patologias, com envolvimento sistémico ou do sistema nervoso central, que se podem associar a demência. O seu tratamento específico tem que se basear no tratamento da patologia subjacente (Norma de Boa Prática).

Tratamento dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência

Os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD) são os sintomas que mais contribuem para a sobrecarga do cuidador e "stress" do doente, necessitando frequentemente de tratamento, por vezes com necessidade de intervenção urgente (McKeith e Cumming, 2005). O início súbito ou o agravamento de sintomas como alucinações, insónia, agitação ou agressividade podem ser indicadores de *delirium* intercorrente, assim como a apatia ou os sintomas depressivos. Como tal a re-avaliação física deve ser sempre o primeiro passo da abordagem dos SCPD, com

especial atenção para mudanças recentes na medicação, sinais de infecção ou de toxicidade sistêmica e paralelamente, evidência de declínio da capacidade cognitiva (Gustavson e Cummings, 2004) (II). Os fármacos que potencialmente podem agravar a “confusão” e os sintomas psicóticos, como por ex, anticolinérgicos, estão contra-indicados e devem ser evitados. Idealmente as alterações de comportamento devem ser quantificadas com escalas adequadas antes da intervenção, para ajudar a avaliar o efeito do tratamento. A intervenção psico-social pode ser classificada como orientada para a cognição, orientada para o comportamento, orientada para as emoções e orientada para a estimulação. Há uma evidência muito limitada, baseada em ensaios randomizados controlados, do seu efeito específico nos SCPD, e são geralmente aplicados individualmente ou em grupos de doentes ou em instituições. A educação, informação e grupos de apoio para doentes e cuidadores são úteis e devem ser disponibilizados por equipas multidisciplinares treinadas. A adaptação do meio pode ser importante. A abordagem dos pensamentos delirantes, deambulação, agitação e agressividade, sem confrontações, pode ser difícil para um cuidador que esteja sozinho em casa, e pode ser importante o recurso a um centro de dia ou de apoio. Fechar as portas pode reduzir a preocupação quanto à deambulação, mas pode aumentar as tentativas de fuga do doente. Intervenções específicas comportamentais podem ajudar a reduzir a incontinência (Doody et al., 2001) e uma boa higiene de sono pode atenuar a insónia.

O tratamento farmacológico dos SCPD é particularmente problemático, uma vez que foram realizados muito poucos estudos controlados e randomizados (McKeith and Cummings, 2005). É preferível uma abordagem selectiva, por exemplo, focada na redução da agitação e nos sintomas psicóticos, do que tentar reduzir os SCPD de forma geral. No entanto, estas distinções podem não ser fáceis na prática clínica.

Tem surgido um interesse crescente na utilização dos ChEIs para o tratamento dos SCPD. Por exemplo, a rivastigmina reduziu a apatia, a ansiedade, as alucinações, os pensamentos delirantes e a irritabilidade na DCLewy (McKeith et al., 2000) (I) e a galantamina reduziu o aparecimento de manifestações neuropsiquiátricas em doentes com DA ligeira a moderada (Loy e Schneider, 2006) (I). Os ChEIs estão cada vez mais a ser usados para o tratamento dos SCPD na DA e em outras demências. Apesar de poderem actuar nos SCPD, pode ser necessária a associação com outros fármacos. Os neurolépticos, tais como o haloperidol (Lonergan et al., 2002), têm sido os fármacos mais usados no tratamento de sintomas como agitação, alucinações, pensamentos delirantes e irritabilidade. Mais recentemente

têm sido usados os antipsicóticos atípicos geralmente prescritos entre um terço e metade da dose do adulto jovem. Há pouca evidência de que estes fármacos alterem de forma significativa comportamentos indesejáveis para além da agressividade (O'Brien e Ballard, 1999; Ballard e Waite, 2006), e há um número considerável de efeitos secundários frequentes, como sedação, ganho ponderal, alterações extrapiramidais e quedas. Há descrições recentes de uma associação entre antipsicóticos atípicos e aumento de risco de eventos cerebrovasculares e mortalidade no idoso com demência (UK Committee on Safety of Medicines, 2004; Schneider et al., 2005; Carson et al., 2006; Ballard e Waite, 2006). No entanto, um estudo de coorte retrospectivo sugeriu que os fármacos antipsicóticos convencionais aumentam de forma similar o risco de morte entre idosos, comparando com agentes atípicos (Wang et al., 2005). É necessário mais informação para ajudar os clínicos a tomar decisões sobre o risco-benefício no tratamento individualizado (McKeith e Cumming, 2005). Na DCLewy, a sensibilidade aos neurolépticos, com reacções graves, associa-se a duas a três vezes aumento de mortalidade, e os anti-psicóticos devem ser usados com grande precaução (McKeith et al., 1992) (II). Como tal, em todos os idosos com demência, os antipsicóticos convencionais e atípicos devem ser usados com precaução e só após uma cautelosa avaliação do risco-benefício. Os doentes e os cuidadores devem ser informados do benefício terapêutico esperado e dos riscos, e o tratamento deve ser revisto frequentemente. A carbamazepina (Olin et al., 2001) e o ácido valprílico (Lonergan et al., 2002) têm sido usados para tratar a agitação na demência, com resultados não consistentes (II).

A base do tratamento da depressão na demência é provavelmente similar à do tratamento em doentes não dementes com a mesma idade, apesar de não haver ensaios adequados para a maior parte dos fármacos (Bains et al., 2004). Os inibidores selectivos da recaptação da serotonina (SSRIs) e outros novos antidepressivos têm menor probabilidade de induzir síndrome confusional e os efeitos anticolinérgicos típicos dos tricíclicos. A labilidade emocional e os comportamentos compulsivos melhoram com SSRIs na DFT, e podem ter efeitos similares em outras demências (McKeith e Cumming, 2005) (II).

**Recomendações:
Tratamento dos sintomas comportamentais
e psicológicos da demência**

Os médicos que tratam doentes com demência devem estar conscientes da importância do trata-

mento dos sintomas comportamentais e psiquiátricos, e dos potenciais benefícios desse tratamento para o doente e o seu cuidador (Norma de Boa Prática). Deve ser sempre colocada a hipótese de uma patologia concomitante como possível causa dos sintomas (Nível C). A intervenção não farmacológica e depois farmacológica para os SCPD podem ser ambas eficazes e devem ser aplicadas para tratar o sintoma específico. Os benefícios a curto, médio e longo prazo e os efeitos adversos dessas intervenções devem ser regularmente revistos (Nível C). Os anti-psicóticos, convencionais e atípicos, podem-se associar a efeitos secundários significativos, devendo ser usados com cautela (Nível A).

Aconselhamento e apoio para os cuidadores

Em doentes com demência ligeira a moderada, o apoio do cuidador é necessária para muitas das AVD complexas, como por exemplo deslocações, assuntos financeiros, vestuário, planeamento e comunicação com a família e os amigos. Com a progressão da doença, o tempo gasto com a supervisão aumenta consideravelmente. Em doentes com demência moderada a severa, os cuidadores têm frequentemente de providenciar assistência a tempo inteiro para as AVD básicas: lidar com a incontinência, o banho, a alimentação e as transferências, ou o uso de cadeira de rodas e a marcha. A maior parte dos cuidadores de doentes com DA dão um elevado nível de assistência e, simultaneamente, estão sobrecarregados com a perda do cônjuge ou do melhor amigo. Os cuidadores têm o dobro da probabilidade de referir fadiga física e elevado nível de stress emocional como resultado directo das responsabilidades como cuidador. Têm maior tendência a referir conflitos familiares, passar menos tempo com outros membros da família, desistir de férias, actividades de lazer e actividades pessoais. Cuidar de alguém com demência pode causar também elevado risco financeiro. As intervenções desenvolvidas para dar apoio aos cuidadores de doentes que vivem em casa devem incluir programas de aconselhamento, treino e educação, equipas de apoio de saúde em casa, programas para descanso do cuidador, e informação sobre a tecnologia de suporte disponível. Foram publicados diversos pequenos estudos quantitativos ou qualitativos sobre a eficácia de intervenções formais com o objectivo de apoiar os cuidadores e aliviar a sua sobrecarga. Foram publicadas duas meta-análises (Brodsky et al., 2003; Sorensen et al., 2002) e uma revisão sistemática (Pusey e Richards, 2001) sobre o efeito da

intervenção junto do cuidador. Em geral, há evidência de alguns ensaios randomizados de classe II que apoiam a teoria de que cuidadores de doentes com demência moderada a severa beneficiam de iniciativas de apoio estruturadas, que podem reduzir os sintomas depressivos (Mittelman et al., 1993, 1995). Não há estudos randomizados controlados adequados, particularmente na demência ligeira (Thompson et al., 2004). Como o diagnóstico de demência é geralmente estabelecido no início da doença, os programas de intervenção devem incluir actividades de apoio, aconselhamento e educação para o doente, mas não há estudos quantitativos desenhados adequadamente que tenham abordado o efeito de intervenções de apoio dirigidos ao doente com demência em fase ligeira.

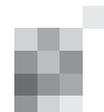
Recomendações:

Aconselhamento e apoio a cuidadores

Um diagnóstico de demência implica uma referência aos programas de apoio de saúde pública disponíveis na comunidade (Norma de Boa Prática). Os especialistas em demências devem avaliar a sobrecarga do cuidador e as suas necessidades a intervalos regulares ao longo da doença (Nível C). Deve ser oferecido apoio e aconselhamento aos cuidadores (Nível B). Isto inclui informação acerca das organizações de doentes existentes (Norma de Boa prática).

Aspectos legais

A demência implica uma perda gradual das capacidades cognitivas e físicas e como tal afecta a memória, as tomadas de decisão e a capacidade de comunicar os desejos e intenções a terceiros. Por estas razões, uma pessoa com demência pode não ser capaz de consentir um tratamento, tomar parte de um projecto de investigação, ou ser envolvido em decisões relacionadas com os seus cuidados. No dia a dia, podem surgir problemas se o doente com demência quer continuar a conduzir, fazer um testamento ou uma transacção financeira. Em muitos casos pode ser necessário nomear um curador ou tutor (*Alzheimer Europe*, 2000). Em quase todos os países, os especialistas em demências têm um papel importante na avaliação da capacidade ou incapacidade mental, uma vez que lhe pode ser solicitada avaliação da capacidade antes da instituição da medicação. Pode ser pedido ao médico que certifique, para efeitos legais, uma determinada capacidade não dependente do tratamento médico, testemunhe ou certifique um documento legal assinado por



alguém, ou que dê uma opinião sobre uma capacidade particular que seja relevante para um processo em tribunal (*British Medical Association*, 1995).

Apesar de a avaliação da capacidade de um doente não exigir um elevado grau de conhecimento da lei, o especialista em demências deve compreender os termos legais relevantes, uma vez que o papel do médico é fornecer informação na qual se possa basear a avaliação da capacidade da pessoa (*British Medical Association*, 1995).

Recomendações: Questões legais

O especialista em demências deve estar informado sobre a legislação nacional relacionada com a avaliação da capacidade do doente, o consentimento no tratamento e na investigação, a comunicação do diagnóstico e a tomada de decisões para o futuro (Norma de Boa Prática). Um diagnóstico de demência não é sinónimo de incapacidade mental, uma vez que a determinação da capacidade deve sempre envolver uma análise funcional: o doente possui as capacidades e destreza necessárias para realizar uma acção específica num contexto específico? (Norma de Boa Prática).

Condução

No momento do diagnóstico devem ser avaliadas e discutidas as capacidades do doente para a condução, uma vez que o aconselhamento sobre a condução é uma parte essencial na abordagem da demência (Johannson e Lundberg, 1997). Os doentes com DA que continuam a conduzir têm aumento do risco de acidentes (Hunter et al., 1997) (I). Em particular, os doentes com DA em fase ligeira (CDR 1), colocam um problema de segurança rodoviária significativo (Dubinsky et al., 2000). Há, no entanto, considerável variabilidade entre os países europeus em relação à legislação nacional aplicável aos doentes com demência, o papel do médico especialista em demências na avaliação da capacidade para a condução e a confidencialidade dos registos médicos em relação a terceiros, tal como a autoridade que emite a carta de condução (White e O'Neill, 2000).

Recomendações: Condução

A avaliação da capacidade de condução deve ser efectuada após o diagnóstico e deve ser orientada pela capacidade cognitiva do momento e pela história de acidentes ou erros cometidos durante a condução. Deve ser dada particular ênfase às funções visuo-

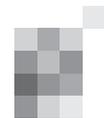
espaciais, visuo-perceptivas, praxias, funções do lobo frontal e atenção. Deve ser dada orientação no sentido de permitir a condução (revendo esta opinião após algum tempo), de parar de conduzir ou de repetir a avaliação (Nível A). Esta decisão deve estar de acordo com a legislação nacional, que o especialista em demências deve conhecer (Norma de Boa Prática).

Conclusão

A avaliação, interpretação e tratamento de sintomas, incapacidade, necessidades e sobrecarga do cuidador durante a evolução da DA e de outras demências requer a contribuição de múltiplas valências profissionais. Idealmente, a abordagem e tratamento adequado da demência requer uma abordagem multidisciplinar. Os neurologistas devem colaborar com psiquiatras e gerontologistas no desenvolvimento e liderança de equipas multidisciplinares responsáveis pela prática clínica e pela investigação em demência. Esta revisão contribui para a definição das orientações do manejo das demências ao considerar a evidência existente em aspectos importantes do diagnóstico e do tratamento das demências. ■

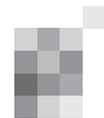
Referências

- Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen H-U, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *European Journal of Dementia* 2005; 12(Suppl. 1): 1-27.
- Olesen J, Leonardi M. The burden of brain diseases in Europe. *European Journal of Neurology* 2003; 10: 471-477.
- Jonsson L, Berr C. Cost of dementia in Europe. *European Journal of Neurology* 2005; 12(Suppl. 1): 50-53.
- Waldemar G, Phungh KTT, Burns A, Georges J, Hansen FR, Iliffe S, Marking C, Olde-Rikkert M, Selmes J, Stoppe G, Sartorius N. Access to diagnostic evaluation and treatment for dementia in Europe. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2006; Oct 17; (Epub ahead of print).
- Waldemar G, Dubois B, Emre M, Scheltens P, Tariska P, Rossor M. Diagnosis and management of Alzheimer's disease and related disorders: the role of neurologists in Europe. *European Journal of Neurology* 2000; 7: 133-144.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-1142.
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
- Doody RC, Stevens JC, Beck RN, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154-1166.
- Brainin M, Barnes M, Gilhus NE, Selmaj K, Waldemar G. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations. *European Journal of Neurology* 2004; 11: 577-581.
- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-IV, 4th edn.* Washington, DC: American Psychiatric Association, 1993.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47, 1113-1124.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-1554.
- McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ. Clinical and Pathological Diagnosis of Frontotemporal Dementia: Report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Archives of Neurology* 2001; 58: 1803-1809.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-260.
- Holmes C, Cairns N, Lantos P, et al. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *British Journal of Psychiatry* 1999; 174: 45-50.
- Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): sociodemographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychological Medicine* 1989; 19: 1015-1022.
- Fuh JL, Teng EL, Lin KN, et al. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening tool for dementia for a predominantly illiterate Chinese population. *Neurology* 1995; 45: 92-96.
- Lam LC, Chiu HF, Li SW, et al. Screening for dementia: a preliminary study on the validity of the Chinese version of the Blessed-Roth Dementia Scale. *International Psychogeriatrics* 1997; 9: 39-46.
- Mackinnon A, Mulligan R. Combining cognitive testing and informant report to increase accuracy in screening for dementia. *American Journal of Psychiatry* 1998; 155: 1529-1535.
- Mackinnon A, Khalilian A, Jorm AF, Korten AE, Christensen H, Mulligan R. Improving screening accuracy for dementia in a community sample by augmenting cognitive testing with informant report. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56: 358-366.
- Jorm AF. Methods of screening for dementia: a metaanalysis of studies comparing an informant questionnaire with a brief cognitive test. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders* 1997; 11: 158-162.
- Folstein ME, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1995; 12: 189-198.
- Juva K, Sulkava R, Erkinjuntti K, Ylikoski R, Valvanne J, Tilvis R. Usefulness of the clinical Dementia Rating scale in screening for dementia. *International Psychogeriatrics* 1995; 7: 17-24.
- Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, et al. A 7-minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 1998; 55:349-355.
- Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Bellack L, Karasu TB eds. *Geriatric Psychiatry: a Handbook for Psychiatrist and Primary Care Physicians.* New York: Grune & Stratton, 1976: 77-121.
- Incalzi RA, Capparella O, Gemma A, Marra C, Carbonin P. Effects of aging and of Alzheimer's disease on verbal memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1995; 17: 580-589.
- Pillon B, Dubois B, Agid Y. Testing cognition may contribute to the diagnosis of movement disorders. *Neurology* 1996; 46: 329-333.
- Buschke H, Kuslansky G, Katz M, et al. Screening for dementia with the Memory Impairment Screen. *Neurology* 1999; 52: 31-238.
- Dubois B, Touchon J, Portet F, Ousset PJ, Vellas B, Michel B. The 5 words test: a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Presse Me'dicale* 2002; 31: 1696-1699.
- Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992; 115: 1783-1806.
- Nelson HE. Modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976; 12: 313-324.
- Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 1958; 8: 271-276.
- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935; 18: 643-662.
- Benton AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia* 1968; 6: 53-60.
- Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain* 1992; 115: 1701-1725.
- Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, Hodges JR. Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2000; 69: 178-186.
- McKeith IG, Cummings J. Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurology* 2005; 4: 735-742.
- Finkel S, Burns A. Introduction. In: Ames D, O'Brien J, eds. *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): A Clinical and Research Update.* International Psychogeriatrics 2000; 12: (Suppl. 13): 9-12.
- Neary D, Snowden JS. Clinical features of frontotemporal dementia. In: Pasquier F, Lebert F, Scheltens Ph, eds. *Frontotemporal Dementia Current Issues in Neurodegeneration, Vol. 8.* Dordrecht: ICG Publications, 1996: 31-47.
- Hwang TJ, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms of mild cognitive impairment. In: Gauthier S, Scheltens Ph, Cummings JL, eds. *Alzheimer's Disease and Related Disorders Annual 2004.* London: Martin Dunitz, 2004: 71-80.
- Gustavson AR, Cummings JL. Assessment and Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's disease. In: Richter RW, Richter ZR, eds. *Alzheimer's Disease. A Physician's Guide to Practical Management.* Totowa, NJ: Humana Press, 2004: 371-385.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314.
- Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 1987; 48(Suppl. 9): 9-15.
- Allen NH, Gordon S, Hope T, Burns A. Manchester and Oxford Universities Scale for the Psychopathological Assessment of Dementia (MOUSEPAD). *British Journal of Psychiatry* 1996; 169: 293-307.
- Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 130-135.
- Boeve B, Silber M, Ferman T, et al. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Movement Disorders* 2001; 16: 622-630.
- Galasko D, Bennett D, Sano M, et al. and the Alzheimer's Disease Cooperative Study. An Inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders* 1997; 11(Suppl.2): S33-S39.
- Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology* 1982; 37: 323-329.



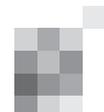
50. DeJong R, Osterlund OW, Roy GW. Measurement of quality of life changes in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Therapy* 1989; 11: 545-554.
51. Gelinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: The disability assessment for dementia. *American Journal of Occupational Therapy* 1999; 53: 471-481.
52. Doraiswamy M, Leon J, Cummings JL, Martin D, Neumann PJ. Prevalence and impact of medical comorbidity in Alzheimer's disease. *The journals of gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2002; 57: 73-77.
53. Fu C, Chute DJ, Farag ES, Garakian J, Cummings JL, Vinters HV. Comorbidity in dementia: an autopsy study. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2004; 128: 32-38.
54. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *British Medical Journal* 1995; 310: 970-973.
55. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163: 2219-2229.
56. Hejl AM, Høgh P, Waldemar G. Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2002; 73: 390-394.
57. Farina E, Pomati S, Mariani C. Observations on dementias with possibly reversible symptoms. *Aging* 1999; 11: 323-328.
58. Foster GR, Scott DA, Payne S. The use of CT scanning in dementia. A systematic review. *International Journal of Technology Assessments in Health Care* 1999; 15: 406-23.
59. Condefer KA, Haworth J, Wilcock GK. Clinical utility of computed tomography in the assessment of dementia: e memory clinic study. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2004; 19: 414-421.
60. Gifford DR, Holloway RG, Vickrey BG. Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160: 2855-2862.
61. DeCarli C, Murphy DG, McIntosh AR, Teichberg D, Schapiro MB, Horwitz B. Discriminant analysis of MRI measures as a method to determine the presence of dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Research* 1995; 57: 119-130.
62. Jack CR Jr, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG. MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42: 183-188.
63. Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, Sandor T, Tieman J, Jolesz F. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 1993; 50: 949-954.
64. de Leon MJ, George AE, Stylopoulos LA, Smith G, Miller DC. Early marker for Alzheimer's disease: the atrophic hippocampus. *Lancet* 1989; 2: 672-673.
65. de Leon MJ, Convit A, DeSanti S, et al. Contribution of structural neuroimaging to the early diagnosis of Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 1997; 9(Suppl. 1): 183-190.
66. Frisoni GB, Geroldi C, Beltramello A, et al. Radial width of the temporal horn: a sensitive measure in Alzheimer disease. *American Journal of Neuroradiology* 2002; 23: 35-47.
67. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, Jonker C. The diagnostic value of magnetic resonance imaging and technetium 99 m-HMPAO single-photon emission computed tomography for the diagnosis of Alzheimer disease in a community-dwelling elderly population. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders* 1997; 11: 63-70.
68. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool WA. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *Journal of Neurology* 1995; 242: 557-560.
69. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in probable Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992; 55: 967-972.
70. de Leon MJ, Convit A, George AE, et al. In vivo structural studies of the hippocampus in normal aging and in incipient Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1996; 777: 1-13.
71. O'Brien JT, Ames D, Schweitzer I, Chiu E, Tress B. Temporal lobe magnetic resonance imaging can differentiate Alzheimer's disease from normal ageing, depression, vascular dementia and other causes of cognitive impairment. *Psychological Medicine* 1997; 27: 1267-1275.
72. Desmond PM, O'Brien JT, Tress BM, et al. Volumetric and visual assessment of the mesial temporal structures in Alzheimer's disease. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 1994; 24: 547-553.
73. Wahlund LO, Julin P, Johansson SE, Scheltens P. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2000; 69: 630-635.
74. Erkinjuntti T, Lee DH, Gao F, et al. Temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 1993; 50: 305-310.
75. Frisoni GB, Weiss C, Geroldi C, Bianchetti A, Trabucchi M. Linear measures of atrophy in mild Alzheimer's disease. *American Journal of Neuroradiology* 1996; 17: 913-923.
76. Pucci EBN, Regnicolo L, Nolle G, Signorino M, Salvolini U, Angeleri F. Hippocampus and parahippocampal gyrus linear measurements based on magnetic resonance in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 1998; 39: 16-25.
77. Wahlund LO, Julin P, Lindqvist J, Scheltens P. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy in demented and healthy control subjects: correlation with volumetry. *Psychiatry Research* 1999; 90: 193-199.
78. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurology* 2002; 1: 13-21.
79. Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 2003; 18: 525-541.
80. Galton CJ, Gomez-Anson B, Antoun N, et al. Temporal lobe rating scale: application to Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2001; 70: 165-173.
81. Boccardi M, Laakso MP, Bresciani L, et al. The MRI pattern of frontal and temporal brain atrophy in frontotemporal dementia. *Neurobiology of Aging* 2003; 24: 95-103.
82. Chan D, Fox NC, Jenkins R, Schilli RI, Crum WR, Rossor MN. Rates of global and regional cerebral atrophy in AD and frontotemporal dementia. *Neurology* 2001; 57: 1756-1763.
83. Varma AR, Adams W, Lloyd JJ, Carson KJ, Snowden JS, Testa HJ, Jackson A, Neary D. Diagnostic patterns of regional atrophy on MRI and regional cerebral blood flow change on SPECT in young onset patients with Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica* 2002; 105: 261-269.
84. van Straaten EC, Scheltens P, Knol DL, van Buchem MA, et al. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study. *Stroke* 2003; 34: 1907-1912.
85. Snowden DAGL, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. *Journal of the American Medical Association* 1997; 277: 813-817.
86. Schroter AZI, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S. Magnetic Resonance Imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Archives of Neurology* 2000; 57: 1751-1757.
87. Collie DASR, Zeidler M, Colchester AC, Knight R, Will RG. MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clinical Radiology* 2001; 56: 726-739.
88. Kitagaki H, Hirono N, Ishii K, Mori E. Corticobasal degeneration: evaluation of cortical atrophy by means of hemispheric surface display generated with MR images. *Radiology* 2000; 216: 31-38.
89. Vanneste JA. Diagnosis and management of normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurology* 2000; 247: 5-14.
90. Barber R, Gholkar A, Scheltens P, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT. Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 52: 1153-1158.
91. Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2004; 12: 554-570.
92. Patwardhan MB, McCrory DC, Marchar DB, Sams GP, Rutschmann OT. Alzheimer disease: operating characteristics of PET: a meta-analysis. *Radiology* 2004; 231: 73-80.
93. Jagut W, Chui H, Lee A-Y. Functional imaging in dementia. In: Quizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, et al. (eds). *Evidence-Based Dementia Practice*. Oxford, UK: Blackwell, 2002: 162-169.
94. Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *Journal of the American Medical Association* 2001; 286: 2120-2127.
95. O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Archives of Neurology* 2004; 61: 919-925.
96. Walker Z, Costa DC, Walker RWH, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2002; 73: 134-140.

97. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2006; 5: 75–86.
98. McKeith IG, Dickson D, Emre M, et al. Dementia with lewy bodies: diagnosis and management: third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863–1872.
99. Chan D, Walters RJ, Sampson EL, Schott JM, Smith SJ, Rossor MN. EEG abnormalities in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2004; 62: 1628–1630.
100. Jelic V, Wahlund L-O, Almkvist O, et al. Diagnostic accuracies of quantitative EEG and PET in mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's Reports* 1999; 2: 291–298.
101. Jelic V, Johansson S-E, Almkvist O, et al. Quantitative EEG in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2000; 21: 533–540.
102. Claus JJ, Kwa VIH, Teunisse S, et al. Slowing on quantitative spectral EEG is a marker for rate of subsequent cognitive and functional decline in early Alzheimer disease. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders* 1998; 12: 167–174.
103. Claus JJ, Strijers RL, Jonkman EJ, et al. The diagnostic value of electroencephalography in mild senile Alzheimer's Disease. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110: 825–832.
104. Robinson DJ, Merskey H, Blume WT, Fry R, Williamson PC, Hachinski VC. Electro-encephalography as an aid in the exclusion of Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 1994; 51: 280–284.
105. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55: 811–815.
106. Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, Kretzschmar H, Weber T. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Archives of Neurology* 1996; 53: 162–166.
107. Zeman AZ, Boniface SJ, Hodges JR. Transient epileptic amnesia: a description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1998; 64: 435–443.
108. Høgh P, Smith SJ, Scahill RI, et al. Epilepsy presenting as AD: neuroimaging, electroclinical features, and response to treatment. *Neurology* 2002; 58: 298–301.
109. Sunderland T, Linker G, Mirza N, et al. Decreased b-Amyloid 1–42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Association* 2003; 289: 2094–2103.
110. Blennow K, Hampel H. Cerebrospinal fluid markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2003; 2: 605–613.
111. Blennow K, Vanmechelen E. CSF markers for pathogenic processes in Alzheimer's disease: diagnostic implications and use in clinical neurochemistry. *Brain Research Bulletin* 2003; 61: 235–242.
112. Sjögren M, Vanderstichele H, A?gren H, et al. Tau and Ab42 in cerebrospinal fluid from healthy adults 21–93 years of age: establishment of reference values. *Clinical Chemistry* 2001; 47: 1776–1781.
113. Verbeek MM, De Jong D, Kremer HPH. Brain-specific proteins in cerebrospinal fluid for the diagnosis of neurodegenerative diseases. *Annals of Clinical Biochemistry* 2003; 40: 25–40.
114. Schoonenboom SNM, Pijnenburg YAL, Mulder C, et al. Amyloid b 1–42 and phosphorylated tau in CSF as markers for early onset Alzheimer's disease. *Neurology* 2004; 62: 1580–1584.
115. Pijnenburg YAL, Schoonenboom NSM, Rosso SM, et al. CSF tau and Ab42 are not useful in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2004; 62: 1649.
116. Tapiola T, Pirttila T, Mehta PD, Alafuzoff I, Lehtovirta M, Soininen H. Relationship between apoE genotype and CSF beta-amyloid (1–42) and tau in patients with probable and definite Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2000; 21: 735–740.
117. Clark CM, Sharon X, Chittams J, et al. Cerebrospinal fluid Tau and b-Amyloid. How well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses? *Archives of Neurology* 2003; 60: 1696–1702.
118. Stroyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF Ab42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 2003; 60: 652–656.
119. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Diehl J, et al. Tau and Abeta42 protein in CSF of patients with frontotemporal degeneration. *Neurology* 2002; 58: 1622–1628.
120. Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H. Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 1875–1876.
121. Hulstaert F, Blennow K, Ivanou A, et al. Improved discrimination of AD patients using beta amyloid 1–42 and tau levels in CSF. *Neurology* 1999; 52: 1555–1562.
122. Nagga K, Gottfries J, Blennow K, Marcusson J. Cerebrospinal fluid phospho-tau, total tau and beta-amyloid (1–42) in the differentiation between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders* 2002; 14: 183–190.
123. van Everbroeck B, Green AJ, Pals P, Martin JJ, Cras P. Decreased levels of amyloid-beta 1–42 in cerebrospinal fluid of Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Journal of Alzheimers Disease* 1999; 1: 419–424.
124. Kapaki E, Paraskevas GP, Zalonis I, Zournas C. CSF tau protein and b-amyloid (1–42) in Alzheimer's disease diagnosis: discrimination from normal aging and other dementias in the Greek population. *European Journal of Neurology* 2003; 10: 119–128.
125. Green AJE, Harvey RJ, Thompson EJ, Rossor MN. Increased tau in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 1999; 259: 133–135.
126. Fabre SE, Forsell C, Viitanen M, et al. Clinic-based cases with frontotemporal dementia show increased cerebrospinal fluid tau and high apolipoprotein E epsilon 4 frequency, but no tau gene mutations. *Experimental Neurology* 2001; 168: 413–418.
127. Otto M, Wiltfang J, Ceppek L, et al. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002; 58: 192–197.
128. Andreasen N, Vanmechelen E, Van de Voorde A, et al. Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer's disease: a community based follow up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1998; 64: 298–305.
129. Blennow K, Wallin A, A?gren H, et al. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer's disease? *Molecular Chemistry and Neuropathology* 1995; 26: 231–245.
130. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-Ab42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Archives of Neurology* 2001; 58: 373–379.
131. Kapaki E, Kilidireas K, Paraskevas GP, Michalopoulou M, Patsouris E. Highly increased CSF tau protein and decreased beta-amyloid (1–42) in sporadic CJD: a discrimination from Alzheimer's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2001; 71: 401–403.
132. Lemstra AW, van Meegen MT, Vreyling JP, et al. 14-3-3 testing in diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease: a prospective study in 112 patients. *Neurology* 2000; 55: 514–516.
133. Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal supports the diagnosis of Creutzfeldt Jakob disease. *Annals of Neurology* 1998; 43: 32–40.
134. van Everbroeck B, Quoilin S, Boons J, Martin JJ, Cras P. A prospective study of CSF markers in 250 patients with possible Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2003; 74: 1210–1214.
135. Poser S, Mollenhauer B, Krauss A, et al. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt Jakob Disease. *Brain* 1999; 122: 2345–2351.
136. Lemstra AW, van Meegen M, Baas F, van Gool WA. [Clinical algorithm for cerebrospinal fluid test of 14-3-3 protein in diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease]. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2001; 145: 1467–1471.
137. Houlden H, Baker M, Adamson J, et al. Frequency of tau mutations in three series of non-Alzheimer's degenerative dementia. *Annals of Neurology* 1999; 46: 243–248. 138. Harper PS, Morris MJ, Tyler A. Genetic testing for Huntington's disease. *British Medical Journal* 1990; 300: 1089–1090.
139. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease Centres Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. New England Journal of Medicine* 1998; 338: 506–511.
140. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002; 59: 1134–1138.
141. Alzheimer Europe. Lawnet – Final report. <http://www.alzheimer-europe.org> 2000 (accessed February 24, 2006).
142. Alzheimer Europe. Recommendations on How to Improve the Legal Rights and Protection of Adults with Incapacity due to Dementia. <http://www.alzheimer-europe.org>, 2001 (accessed February 24, 2006).
143. Fearnley K, McLennan J, Weakes D. The Right to Know—Sharing the Diagnosis of Dementia. Edinburgh: Alzheimer Scotland – Action on Dementia, 1999.
144. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *British Medical Journal* 1999; 318: 633–638.
145. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Donepezil Study Group. Dementia* 1996; 7: 293–303.
146. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil improves



- cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebocontrolled study. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158:1021-1031.
147. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2261-2268.
148. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebocontrolled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2269-2276.
149. Brodaty H, Cory-Bloom J, Potocnik FC, Tryen L, Gold M, Damaraju CR. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2005; 20: 120-132.
150. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, issue 1. art no.: CD001190. DOI:10.1002/14651858.CD001190.pub2.
151. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, issue 4. art no.:CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.
152. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, issue 1. art no.:CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3.
153. NICE. Alzheimer's Disease - Donepezil, Rivastigmine and Galantamine. London, UK: NICE Tehnology Appraisal Guidance-No 19.2001 <http://www.nice.org.uk> (accessed February 24, 2006).
154. Winblad B, Engedal K, Soinenen H, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57:489-495.
155. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001; 57: 481-488.
156. AD 2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD 2000): randomized double-blind trial. *The Lancet* 2004;363: 2105-2115.
157. Pirttala T, Wilcock G, Truyen L, Damaraju CV. Longterm efficacy and safety of galantamine in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: multicenter trial. *European Journal of Neurology* 2004; 11: 734-741.
158. Rogers S, Doody RS, Pratt RD, Ieni JR. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre openlabel study. *European Neuropsychopharmacology* 2000;10: 195-203.
159. Winblad B, Wimo A, Engedal K, Soinenen H, Verhey F, Waldemar G, Wetterholm A-L, Haglund A, Zhang R, Schindler R and the Donepezil Nordic Study Group. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dementia and Geriatric Cognitive Impairment* 2006; 21: 353-363.
160. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E, Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57: 613-620.
161. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 2003; 289: 210-216.
162. Seltzer B, Zolnouni B, Nunez M, et al. Donepezil 402 study group. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Archives of Neurology* 2004; 61: 1852-1856.
163. Bullock R, Touchon J, Bergman H, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Current Medical Research Opinion* 2005; 21: 1317-1327.
164. Auriacombe S, Pere J-J, Loria-Kanza Y, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease who failed to benefit from treatment with donepezil. *Current Medical Research and Opinion* 2002; 18: 129-138.
165. Bartorelli L, Giraldi C, Saccardo M, et al. Effects of switching from and AChEI to a dual AChE-BuChE inhibitor in patients with Alzheimer's disease. *Current Medical Research and Opinion* 2005; 21: 1809-1818.
166. Livingston G, Katona C. How useful are cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease? A number needed to treat analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000; 15: 203-207.
167. Clegg A, Bryant J, Nicholson T, et al. Clinical and costeffectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessments* 200; 5: 1-137.
168. Reisberg B, Doody R, Stoffer A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ, Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 1333-1341.
169. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2004; 291: 317-324.
170. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1999; 14: 135-146.
171. Areosa Sastre A, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, issue 3. art. no.: CD003154. DOI: 10.1002/ 14651858.CD003154.pub4.
172. Wimo A, Winblad B, Støfler A, Wirth Y, Möbius HJ. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 327-340.
173. Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Horr R. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 47-56.
174. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, doubleblind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. *Journal of the American Medical Association* 1997; 278:1327-1332.
175. van Dongen M, van Rossum E, Kessels A, Sielhorst H, Knipschild P. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56:367-376.
176. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo Biloba for cognitive impairment and dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD003120. DOI: 10.1002/14651858.CD003120.
177. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *New England Journal of Medicine* 1997; 336:1216-1222.
178. Tabet N, Birks J, Grimley Evans J, Orrel M, Spector A. Vitamin E for Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, issue 4. art. no.: CD002854. DOI: 10.1002/14651858.CD002854.
179. Miller ER III, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of Internal Medicine* 2005; 142: 37-46.
180. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996; 47: 425-432.
181. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1609-1611.
182. Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajda F, Christophidis N. A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/ misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 53: 197-201.
183. Aisen PS, Davis KL, Berg JD, et al. A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Neurology* 2000;54: 588-593.
184. Van Gool WA, Weinstein HC, Scheltens P, Walstra GJ. Effect of hydroxychloroquine on progression of dementia in early Alzheimer's disease: an 18-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 455-460.
185. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study. Effects of rofecoxib or naproxen versus placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2003; 289: 2819-2826.
186. Reines SA, Block GA, Morris JC, et al. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology* 2004; 62: 66-71.
187. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356:1627-1631.
188. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Archives of Neurology* 2000; 57:1439-1443.
189. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al. Use of lipidlowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Archives Neurology* 2002; 59: 223-227.
190. Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. Association between statin use and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 94-98.
191. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. PROspective Study of

- Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-1630.
192. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, et al. Atorvastatin therapy lowers circulating cholesterol but not free radical activity in advance of identifiable clinical benefit in the treatment of mild-to-moderate AD. *Current Alzheimer Research* 2005; 2: 343-353.
 193. Scott HD, Laake K. Statins for the prevention of Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, issue 3. art. no.: CD003160. DOI: 10.1002/ 14651858. CD003160.
 194. Wang PN, Liao SQ, Liu RS, et al. Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD: a controlled study. *Neurology* 2000; 54: 2061-2066.
 195. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000;54: 295-301.
 196. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study. Journal of the American Medical Association* 2000; 283: 1007-1015.
 197. Thal LJ, Thomas RG, Mulnard R, Sano M, Grundman M, Schneider L. Estrogen levels do not correlate with improvement in cognition. *Archives of Neurology* 2003;60: 209-212.
 198. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, issue 3. art. no.: CD003799. DOI: 10.1002/14651858.CD003799.
 199. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2003; 289: 2651-2662.
 200. Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, issue 1. art. no.: CD000442. DOI: 10.1002/14651858.CD000442.
 201. Fioravanti M, Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, issue 4. art. no.: CD003159. DOI: 10.1002/14651858.CD003159.
 202. López-Arrieta JM, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD000147. DOI: 10.1002/14651858.CD000147.
 203. Flicker L, Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, issue 1. art. no.: CD001011. DOI:10.1002/14651858.CD001011.
 204. Black S, Roman GC, Geldmacher DS, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003; 34:2323-2330.
 205. Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61: 479-486.
 206. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-1290.
 207. Erkinjuntti T, Kurz A, Small GW, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV, GAL-INT-6 Study Group. An openlabel extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Clinical Therapeutics* 2003; 25: 1765-1782.
 208. Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, issue 1. art. no.: CD004746. DOI: 10.1002/ 14651858.CD004746.pub2.
 209. Craig D, Birks J. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, issue 2. art. no.: CD004744. DOI: 10.1002/ 14651858.CD004744.pub2.
 210. Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, issue 1. art. no.: CD004395. DOI: 10.1002/ 14651858.CD004395.pub2.
 211. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffer A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *International Clinical Psychopharmacology* 2002; 17: 297-305.
 212. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffer A, Mobius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebocontrolled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33: 1834-1839.
 213. Mobius HJ, Stoffer A. New approaches to clinical trials in vascular dementia: memantine in small vessel disease. *Cerebrovascular Disease* 2002; 13(Suppl. 2): 61-66.
 214. Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebo controlled trial. *Arzneimittel-Forschung* 1991; 41:773-780.
 215. Gortelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittel-Forschung* 1992;42: 904-913.
 216. Meyer JS, Chowdhury MH, Xu G, Li YS, Quach M. Donepezil treatment of vascular dementia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 977: 482-486.
 217. Rands G, Orrel M, Spector A, Williams P. Aspirin for vascular dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, issue 4. art. no.: CD001296. DOI: 10.1002/ 14651858.CD001296.
 218. Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders* 2003; 17:46-54.
 219. Pantoni L, Bianchi C, Beneke M, Inzitari D, Wallin A, Erkinjuntti T. The Scandinavian multi-infarct dementia trial: a double-blind, placebo-controlled trial on nimodipine in multi-infarct dementia. *Journal of Neurological Science* 2000; 175: 116-123.
 220. Pantoni L, del Ser T, Sogliani AG, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2005; 36:619-624.
 221. Aarsland D, Mosimann UP, McKeith IG. Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2004; 17: 164-171.
 222. Ravina B, Putt M, Siderowf A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomized double blind placebo controlled crossover study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2005; 76: 903-904.
 223. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 2509-2518.
 224. McKeith IG, Grace JB, Walker Z, Byrne EJ, Wilkinson D, Stevens T, Perry EK. Rivastigmine in the treatment of dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000; 15: 387-392.
 225. Sabbagh M, Hake A, Ahmed S, Farlow M. The use of memantine in dementia with Lewy bodies. *Journal of Alzheimer's Disease* 2005; 7: 285-289.
 226. Ridha BH, Josephs KA, Rossor MN. Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. *Neurology* 2005; 65: 481-482.
 227. Fabbri G, Barbanti P, Bonifati V, et al. Donepezil in the treatment of progressive supranuclear palsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2001; 103: 123-125.
 228. Litvan I, Phipps M, Pharr VL, Hallett M, Grafman J, Salazar A. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2001; 57: 467-473.
 229. Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Darby AL. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997; 58: 212-216.
 230. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. *European Neurology* 2003;49: 13-19.
 231. Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ, Hodges JR, Sahakian BJ. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology* 2004;172: 400-408.
 232. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J, Birks J. Haloperidol for agitation in dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, issue 2. art. no.: CD002852. DOI: 10.1002/14651858.CD002852.
 233. O'Brien JT, Ballard CG. Treating behavioural and psychological signs in Alzheimer's disease (editorial). *British Medical Journal* 1999; 319: 138-139.
 234. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, issue 1. art. no.: CD003476. DOI:10.1002/14651858.CD003476.pub2.
 235. UK Committee on Safety of Medicines. New advice issued on risperidone and olanzapine, 2004. <http://www.mhra.gov.uk> (accessed February 24, 2006).
 236. Carson S, McDonagh MS, Peterson K, et al. A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *Journal of the American Geriatric Association* 2006; 54: 354-361.
 237. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of the American Medical Association* 2005; 294: 1934-1943.
 238. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Risk of death in elderly users of conventional versus atypical antipsychotic medications. *New England Journal of Medicine* 2005; 353: 2335-2341.



239. McKeith IG, Fairbairn AF, Perry RH, Thompson P, Perry EK. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *British Medical Journal* 1992; 305: 673–678.
240. Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, Taggart NA, Schneider LS. A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2001; 9: 400–405.
241. Lonergan ET, Luxenberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, issue 2. art. no.: CD003945. DOI: 10.1002/14651858.CD003945.pub2.
242. Bains J, Birks JS, Denning TD. Antidepressants for treating depression in dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, issue 4. art. no.: CD003944. DOI: 10.1002/14651858.CD003944.
243. Brodaty H, Green A, Koschera A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *Journal of the American Geriatric Society* 2003;51: 657–664.
244. Soeren S, Piquart M, Habib ??, Duberstein P. How effective are interventions with caregivers? An updated meta-analysis. *The Gerontologist* 2002; 42: 356–372.
245. Pusey H, Richards R. A systematic review of the effectiveness of psychosocial interventions for carers of people with dementia. *Aging and Mental Health* 2001; 5:107–119.
246. Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Ambinder A, Mackell JA, Cohen J. A comprehensive support program: effect on depression in spouse-caregivers of AD patients. *The Gerontologist* 1995; 35: 792–803.
247. Mittelman MS, Ferris SH, Steinberg G, et al. An intervention that delays institutionalization of Alzheimer's disease patients: treatment of spouse-caregivers. *The Gerontologist* 1993; 33: 730–740.
248. Thompson CA, Spilsbury K, Barnes C. Information and support interventions for carers of people with dementia. (Protocol) *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, issue 4. art. no.: CD004513. DOI: 10.1002/14651858.CD004513.
249. British Medical Association. *Assessment of Mental Capacity: Guidance for Doctors and Lawyers. A Report of the British Medical Association and The Law Society.* Plymouth: Latimer Trend and Company Ltd, 1995.
250. Johansson K, Lundberg C. The 1994 International Consensus Conference on Dementia and Driving: a brief report. *Swedish National Road Administration. Alzheimer's Disease and Associated Disorders* 1997; 11(Suppl. 1): 62–69.
251. Hunt LA, Murphy CE, Carr D, Duchek JM, Buckles V, Morris JC. Reliability of the Washington University Road Test: a performance-based assessment for drivers with dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology* 1997; 54: 707–712.
252. Dubinsky RM, Stein AC, Lyons K. Practice parameter: risk of driving and Alzheimer's disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 2205–2211.
253. White S, O'Neill D. Health and relicensing policies for older drivers in the European Union. *Gerontology* 2000; 46: 146–152.

A publicação em português das *Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline* (Waldemar G et al., *Eur J Neurol* 2007 14:e1-26) foi efectuada por iniciativa do delegado nacional ao Painel de Demências da Federação Europeia das Sociedades de Neurologia, Prof. Alexandre de Mendonça. A tradução foi efectuada pela Dra. Ana Verdelho. Os organizadores da versão portuguesa agradecem à presidente, Prof. Gunhild Waldemar, e aos outros membros do grupo de trabalho que elaborou as Recomendações, a disponibilidade em permitir a versão em português. A publicação contou com o apoio inestimável dos Laboratórios Pfizer.

Recomendações aos Júris das Provas de Avaliação Final do Internato de Neurologia

ORDEM DOS MÉDICOS
COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE NEUROLOGIA
Conselho Directivo



Documento aprovado pelo Conselho Directivo do Colégio da Especialidade de Neurologia e submetido ao Conselho Nacional Executivo da Ordem dos Médicos.

O texto preliminar foi enviado aos neurologistas inscritos no Colégio, tendo sido apreciadas todas críticas e sugestões recebidas.

Preâmbulo

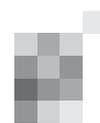
A portaria 183/2006 de 22 de Fevereiro introduziu inovações importantes nos princípios e métodos de avaliação dos internatos médicos. As provas finais passaram a ter âmbito nacional e a realizar-se em instituições neutras, sendo os júris presididos por neurologistas alheios aos hospitais formadores dos candidatos. O Colégio da Especialidade de Neurologia da Ordem dos Médicos passou a indicar ou a aprovar as nomeações de todos elementos dos júris, com excepção do Orientador de Formação.

As novas regras favorecem a equidade de oportunidades entre os candidatos, a diferenciação por mérito demonstrado em provas públicas e a atenuação do tradicional “nivelamento por cima” das classificações finais.

No entanto, os critérios de classificação previstos na lei são inespecíficos e genéricos. Estas insuficiências, associadas às necessidades ocasionais de constituição de dois ou mais júris nacionais, criam riscos de desigualdades interpessoais ou regionais.

Alguns Colégios de Especialidade entenderam criar “grelhas” numéricas, minuciosas e directivas, possivelmente úteis em internatos com dezenas de candidatos e numerosos júris por ano.

O Conselho Directivo do Colégio de Neurologia entendeu elaborar recomendações gerais, dotadas de flexibilidade considerável. Pensamos que será possível harmonizar a promoção da equidade entre os candidatos com a manutenção da soberania do júri e o respeito pela liberdade intelectual e a autoridade científica dos seus membros.



A. Prova Curricular

Matriz para cálculo da classificação da prova curricular

Elementos a valorizar	Factor de ponderação	Classificação (0-20)	Classificação ponderada
Apreciação global do documento "Curriculum Vitae"	0,25		
Discussão do "Curriculum Vitae"	0,20		
Classificação da avaliação contínua	0,15		
Frequência de cursos e/ou actividades desenvolvidas em programas doutorais	0,08		
Publicação de artigos	0,15		
Apresentação pública de trabalhos	0,12		
Trabalhos escritos no âmbito dos serviços	0,03		
Participação na formação de outros profissionais	0,02		
Total	1	-	

Exemplo:

Elementos a valorizar	Factor de ponderação	Classificação (0-20)	Classificação ponderada
Apreciação global do documento "Curriculum Vitae"	0,25	17	4,25
Discussão do "Curriculum Vitae"	0,20	17	3,40
Classificação da avaliação contínua	0,15	20	3,00
Frequência de cursos e/ou actividades desenvolvidas em programas doutorais	0,08	18	1,44
Publicação de artigos	0,15	15	2,25
Apresentação pública de trabalhos	0,12	16	1,92
Trabalhos escritos no âmbito dos serviços	0,03	17	0,51
Participação na formação de outros profissionais	0,02	16	0,32
Total	1	-	17,08

Descrição e caracterização dos elementos a valorizar

1. Apreciação do documento "Curriculum Vitae" (CV)

A apreciação do CV deverá ser global e contemplar o conjunto de elementos previstos no ponto 2- do artigo 80º da portaria 183/2006 de 22 de Fevereiro.

Neste ponto deverão merecer ênfase os elementos previstos nas alíneas a) e b), dado que os elementos correspondentes às alíneas c) a g) têm valorizações específicas em pontos seguintes desta recomendação.

Deverão apreciar-se e valorizar-se no documento CV:

- Estágios obrigatórios do programa do Internato, designadamente através da verificação dos tempos de duração e da percepção da qualidade do aproveitamento;
- Estágios opcionais, designadamente da qualidade das instituições de acolhimento, dos tempos de duração e da percepção do aproveitamento;
- Demonstração de progressão de conhecimentos e desempenho ao longo do internato;

- d) Exposição duradoura a diferentes tipos de trabalho clínico (enfermaria de neurologia, unidade de acidentes vasculares cerebrais, ambulatório programado e urgência) com demonstração de produtividade assistencial;
- e) Capacidades de descrição e análise;
- f) Capacidade de síntese, evitando redundâncias e lugares-comuns;
- g) Rigor de linguagem, solidez de conceitos, congruência e harmonia do texto;
- h) Outros elementos que os jurados considerem.

2. Discussão pública do “Curriculum Vitae”

3. Classificação final da avaliação contínua

(nº 3 do artigo 66º da portaria 183/2006 de 22 de Fevereiro)

4. Frequência e classificação de cursos cujo programa de formação seja de interesse para a área profissional de especialização e/ou actividades em programas doutorais

Relativamente às temáticas, deverão valorizar-se em ordem decrescente:

- a) Neurologia clínica, incluindo áreas sub-especializadas;
- b) Disciplinas afins, mencionadas no programa do internato;
- c) Neurociências básicas;
- d) Outras.

Relativamente à natureza e às entidades promotoras e/ou patrocinadoras, deverão valorizar-se, em ordem decrescente:

- a) Universidades (programas doutorais, mestrados ou pós-graduações), organizações de neurologia geral internacionais e Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN);
- b) Organizações internacionais de áreas sub-especializadas da neurologia;
- c) Organizações nacionais sub-especializadas da neurologia, incluindo Secções e Grupos de Estudos da SPN;
- d) Outras organizações.

Deverão ainda valorizar-se:

- a) Creditação por entidade idónea;
- b) Duração;
- c) Demonstração de assiduidade;
- d) Demonstração de avaliação de aproveitamento e sua expressão;
- e) Integração coerente do curso no programa geral de formação do interno.

5. Publicação de artigos

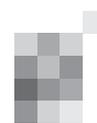
Deverão valorizar-se, em ordem decrescente:

- a) Artigos originais de neurologia clínica em revistas indexadas em bases bibliográficas internacionais (*Medline, Scopus, EMBASE* ou outras);
- b) Revisões, casos clínicos ou cartas sobre neurologia clínica ou áreas afins, em revistas indexadas em bases bibliográficas internacionais;
- c) Artigos originais de neurologia clínica em revistas não indexadas, com processo de revisão inter-pares;
- d) Outros artigos.

Deverão ainda valorizar-se:

- a) Posição do candidato no elenco de autores, particularmente quando se tratar de “1º autor”;
- b) Evidência ou percepção clara da participação do candidato no trabalho e na preparação do manuscrito;
- c) Integração do trabalho subjacente ao artigo no programa geral de formação do interno.

A publicação de resumos não poderá ser valorizada em “Publicação de artigos”.



6. Apresentação pública de trabalhos

Deverão valorizar-se, em ordem decrescente, comunicações apresentadas em:

- Congressos promovidos por organizações internacionais de neurologia geral, reuniões da SPN ou congressos de organizações internacionais de referência em áreas sub-especializadas da neurologia clínica;
- Reuniões internacionais de sociedades de referência em neurociências ou em disciplinas clínicas afins da neurologia;
- Reuniões de associações filiadas na SPN, com demonstração de processo de avaliação de resumos;
- Outras reuniões nacionais ou internacionais, promovidas por organizações clínicas ou científicas, com demonstração de processo de avaliação de resumos;
- Outras apresentações promovidas por organizações clínicas ou científicas.

Deverão ainda valorizar-se:

- Posição do candidato no elenco de autores, particularmente quando se tratar de “1º autor”;
- Publicação de resumo em revista indexada;
- Forma de apresentação (oral, cartaz, outras), se isso traduzir uma marca de valorização na respectiva reunião;
- Percepção da participação do candidato no trabalho e na preparação da comunicação;
- Integração do trabalho subjacente à apresentação no programa geral de formação do interno.

Aulas ou palestras não poderão ser valorizadas em “Apresentação pública de trabalhos”.

7. Trabalhos escritos e/ou comunicados, feitos no âmbito dos serviços e da área profissional de especialização

Deverão valorizar-se, em ordem decrescente:

- Protocolos de investigação clínica ou terapêutica, manuais, folhetos informativos e documentos similares de interesse institucional;
- Revisões sistemáticas de temas, particularmente as ligadas à prática clínica e à qualidade;
- Apresentações de artigos científicos (“journal club” ou equivalente);
- Outras.

Deverão ainda valorizar-se:

- Os trabalhos escritos, particularmente os editados;
- O universo de destinatários (instituição, departamento, serviço ou grupo);
- A regularidade e frequência;
- Integração do trabalho no programa geral de formação do interno.

8. Participação, dentro da área de especialização, na formação de outros profissionais

Deverão valorizar-se, em ordem decrescente, as participações em:

- Formação médica (pré- e/ou pós-graduada) no âmbito da neurologia clínica;
- Formação pós-graduada de outros profissionais de saúde (enfermeiros, técnicos) no âmbito da neurologia clínica;
- Formação médica (pré- e pós-graduada) em outras áreas do conhecimento ou formação pré- graduada em neurologia destinada a outros estudantes (enfermagem, tecnologias da saúde).

Deverão ainda valorizar-se:

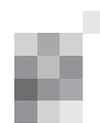
- Funções de carácter permanente ou com vínculo formal;
- Expressão inequívoca das responsabilidades e da natureza do trabalho efectuado;
- Tempo de exercício e carga horária;
- Palestras formais.

B. Prova prática

Elementos a valorizar	Factor de ponderação	Classificação (0-20)	Classificação ponderada
1. Redacção	-		
a) Relatório principal	-		
Anamnese	0,15		
Exame objectivo (neurológico e geral)	0,10		
Resumo da história clínica	0,10		
Discussão de diagnóstico e diagnósticos diferenciais	0,10		
b) Lista de exames complementares	0,05		
c) Relatório final breve	-		
Diagnóstico	0,05		
Plano terapêutico	0,04		
Prognóstico	0,03		
Plano de seguimento	0,03		
2. Discussão pública	0,35		
Total	1		

Nos textos deverão apreciar-se e valorizar-se:

- a) Capacidades de colheita, descrição, síntese e análise;
- b) Rigor de linguagem e solidez de conceitos;
- c) Congruência, proporcionalidade e harmonia do texto, designadamente:
 - Pormenorização e exploração de dados semiológicos e clínicos relevantes;
 - Negação explícita de dados, quando relevante;
 - Simplificação ou omissão de descrições irrelevantes;
 - Omissão de dados normais ou de negações, quando irrelevantes.
- d) Conhecimentos teóricos subjacentes;
- e) Outros elementos que os jurados considerem.



C. Prova teórica

Elementos a valorizar	Factor de ponderação	Classificação (0-20)	Classificação ponderada
1. Exposição livre e completa de, pelo menos, um grande tema de neurologia clínica escolhido pelo júri.	0,2		
2. Sistematização, abordagem e plano de orientação de, pelo menos, uma situação clínica concreta enunciada pelo júri.	0,2		
3. Respostas curtas a diversas perguntas directas e/ou a desafios concretos (podendo o júri usar imagens, fotografias e meios audiovisuais).	0,2		
4. Consistência e solidez da argumentação e nível global de integração de conhecimentos.	0,4		
Total	1		

Secção Regional do Centro da Ordem dos Médicos, Coimbra, 10 de Julho de 2008.

Celso Pontes
Fernando Pita
Fernando Matias
Isabel Luzeiro
João Vasconcelos
Jorge Machado
José Rente
José Barros (relator)
José Pereira Monteiro
Vítor Oliveira

www.spneurologia.org

Órgão oficial de:

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Liga Portuguesa Contra a Epilepsia

Sociedade Portuguesa de Cefaleias

Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares

Sociedade Portuguesa de Neuropatologia

Versão electrónica: www.spneurologia.org

Indexada nas bases bibliográficas:

EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier)

EMBASE.com (Elsevier)

SCOPUS (Elsevier)

www.indexrmp.com