

DIRETRIZES PARA ATENDIMENTO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL:

PROTOCOLO DE REPEFUSÃO NA FASE AGUDA

Comitê Executivo da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares e

Departamento Científico de Doenças Cerebrovasculares da

Academia Brasileira de Neurologia

29 de Novembro de 2008

Comitê executivo (por ordem alfabética do último sobrenome):

Charles André, Aroldo Luiz Bacellar, Daniel da Cruz Bezerra, Roberto Campos, João José Freitas de Carvalho, Gabriel Rodríguez de Freitas, Roberto de Magalhães Carneiro de Oliveira, Sebastião Eurico Melo de Souza, Soraia Ramos Cabette Fábio, Eli Faria Evaristo, Jefferson Gomes Fernandes, Maurício Friedrich, Marcia Maiumi Fukujima, Rubens José Gagliardi, Sérgio Roberto Haussen, Maria Clinete Sampaio Lacativa, Bernardo Liberato, Alexandre L. Longo, Sheila Cristina Ouriques Martins, Ayrton Roberto Massaro, Cesar Minelli, Carla Heloísa Cabral Moro, Jorge El-Kadum Noujaim, Edison Matos Nóvak, Jamary Oliveira-Filho, Octávio Marques Pontes-Neto, César Noronha Raffin, Bruno Castelo Branco Rodrigues, José Ibiapina Siqueira-Neto, Elza Dias Tosta, Raul Valiente, Leonardo Vedolim, Marcelo Gabriel Veja, Fábio Iuji Yamamoto, Viviane Flumignan

Zétola.

**DIRETRIZES PARA ATENDIMENTO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL:
PROTOCOLO DE TROMBÓLISE ENDOVENOSA**

O uso do ativador do plasminogênio tecidual (rt-PA), quando administrado ao paciente nas primeiras 4 horas 30 minutos, por via intravenosa, demonstrou diminuição na incapacidade funcional no grupo que utilizou a droga em relação ao placebo, sendo, no momento, um dos principais tratamentos específicos recomendados para o tratamento na fase aguda do AVC isquêmico (nível de evidência 1A)¹⁻⁴. Pacientes diabéticos com AVC prévio foram excluídos do estudo ECASS III, mas estudos de fase IV e metanálises sugerem benefício também nesse grupo (nível de evidência 1B). Estreptoquinase foi avaliada em diversos estudos, contudo, seu uso foi proscrito por causa dos altos índices de mortalidade por hemorragia (nível de evidência 1A)⁵⁻⁷.

Para maior segurança, a aplicação do rt-PA deve respeitar os critérios a seguir^{1,4,8,9}:

Critérios de inclusão

- a) AVC isquêmico em qualquer território encefálico;
- b) Possibilidade de se iniciar a infusão do rt-PA dentro de 4 horas e 30 minutos do início dos sintomas (para isso, o horário do início dos sintomas deve ser precisamente estabelecido. Caso os sintomas forem observados ao acordar, deve-se considerar o último horário no qual o paciente foi observado normal);
- c) Tomografia computadorizada do crânio ou ressonância magnética sem evidência de hemorragia;

d) Idade superior a 18 anos.

Critérios de exclusão

- a) Uso de anticoagulantes orais com tempo de pró-trombina (TP) >15 segundos (RNI>1,5);
- b) Uso de heparina nas últimas 48 horas com TTPa elevado;
- c) AVC isquêmico ou traumatismo crânio-encefálico grave nos últimos 3 meses;
- d) História pregressa de alguma forma de hemorragia intracraniana ou de malformação vascular cerebral;
- e) TC de crânio com hipodensidade precoce igual ou maior do que um terço do território da artéria cerebral média;
- f) PA sistólica \geq 185 mmHg ou PA diastólica \geq 110 mmHg (em 3 ocasiões, com 10 minutos de intervalo) refratária ao tratamento antihipertensivo;
- g) Melhora rápida e completa dos sinais e sintomas no período anterior ao início da trombólise;
- h) Déficits neurológicos leves (sem repercussão funcional significativa);
- i) Cirurgia de grande porte ou procedimento invasivo dentro das últimas 2 semanas;
- j) Hemorragia geniturinária ou gastrointestinal (nas últimas 3 semanas), ou história de varizes esofagianas;
- k) Punção arterial em local não compressível na última semana;
- l) Coagulopatia com TP prolongado (RNI>1,5), TTPa elevado, ou plaquetas $<100000/\text{mm}^3$;
- m) Glicemia $< 50 \text{ mg/dl}$ com reversão dos sintomas após a correção;
- n) Evidência de endocardite ou êmbolo séptico, gravidez;

o) Infarto do miocárdio recente (3 meses).

p) Suspeita clínica de hemorragia subaracnóide ou dissecação aguda de aorta.

Alguns centros têm utilizado neuroimagem multimodal (RM com difusão/perfusão ou TC com perfusão) para selecionar candidatos à terapia trombolítica, especialmente fora da janela terapêutica ou com tempo indeterminado de início dos sintomas.

Em pacientes sem história recente de uso de anticoagulantes orais ou heparina, o tratamento com o rt-PA pode ser iniciado antes dos resultados das provas laboratoriais de coagulação, mas deverá ser descontinuado se o RNI estiver maior do que 1,5, o TTPa elevado de acordo com valores de referência locais, ou plaquetas < 100000.

Não são considerados critérios absolutos de exclusão, caso o neurologista responsável pelo tratamento trombolítico esteja convicto de que não estão relacionados ao déficit neurológico agudo: glicemia > 400 mg/dl, crise epiléptica no início do déficit neurológico e diagnóstico de aneurisma cerebral (Nível de evidência 4C).

Determinados fatores interferem no risco/benefício da terapia trombolítica, não sendo, contudo, contra-indicação de seu uso^{1,10}.

NIHSS > 22

Idade > 80 anos

Hiperglicemia

Consentimento pós informação – É necessária a discussão com os familiares ou responsáveis sobre os riscos / benefícios do tratamento e fazer o registro por escrito no prontuário do paciente.

Manejo da hipertensão arterial – O uso de rt-PA para o tratamento do AVC isquêmico agudo implica na necessidade de um controle rigoroso da pressão arterial, pois o risco de hemorragia cerebral correlaciona-se com os níveis pressóricos¹⁰. Durante o tratamento, deve-se estar alerta para o risco de hipotensão medicamentosa. Em pacientes candidatos à terapêutica trombolítica recomenda-se seguir o protocolo do NINDS rt-PA Stroke Study Group^{1, 10}, no qual são aceitos os seguintes níveis de pressão arterial nas primeiras 24 horas: PAD \leq 105mmHg e PAS \leq 180mmHg (vide Tabelas 2 e 3).

Cuidados gerais^{1, 10}

1. Deve haver um rigoroso controle, com avaliações do estado neurológico a cada 15 minutos durante a infusão do trombolítico e a cada 30 minutos durante as primeiras 6 horas. Após isso, durante as primeiras 24 horas, é recomendável avaliações do estado neurológico a cada hora. O aumento do escore do NIHSS em 4 pontos ou mais é sinal de alerta para hemorragia e sugere reavaliação tomográfica. Também devem ser considerados sinais de alerta cefaléia intensa, piora do nível de consciência, elevação súbita da pressão arterial, náuseas e vômitos.
2. A pressão arterial deve ser rigorosamente monitorizada, conforme TABELA 3.
3. Não utilizar antitrombóticos (antiagregantes, heparina ou anticoagulante oral) nas próximas 24 horas pós-trombolítico.
4. Não realizar cateterização venosa central ou punção arterial nas primeiras 24 horas.
5. Não introduzir sonda vesical até pelo menos 30 minutos do término da infusão do rt-PA.
6. Não introduzir sonda nasoenteral nas primeiras 24 horas após a infusão do rt-PA.
7. Sugere-se realizar exame de neuroimagem (tomografia ou ressonância magnética) ao final de 24 horas antes de iniciar a terapia antitrombótica.

Tabela 1. Manejo da hipertensão arterial pré-tratamento com rt-PA.

Não iniciar a infusão de rt-PA antes de controlar a pressão arterial

PAS \geq 110 mmHg ou PAS \geq 185 mmHg:

Metoprolol ou Esmolol

Metoprolol: (1 amp = 5 ml, 1 mg/ml). Aplicar EV: 5 mg a cada 10 min, sendo 1 mg/min. Máximo 20 mg.

Esmolol: (1 amp = 10 ml, 10 mg/ml). Aplicar EV: 500 μ g/Kg/min em 1 minuto. Seguir com 50 μ g/Kg/min por 4 minutos. Se PA ainda inadequada, novo bolus de 500 μ g/Kg/min em 1 minuto e aumentar a dose de manutenção para 100 μ g/Kg/min. Se PA seguir inadequada nos próximos 4 minutos, novo bolus de 500 μ g/Kg/min em 1 minuto e aumentar a dose de manutenção para 150 μ g/Kg/min. Se PA seguir inadequada nos próximos 4 minutos, novo bolus de 500 μ g/Kg/min em 1 minuto e aumentar a dose de manutenção para 200 μ g/Kg/min (dose máxima). Após atingir a pressão arterial desejada, manter infusão contínua.

Nitroprussiato de Sódio*

Nitroprussiato de sódio: (1 amp = 50 mg), diluída em solução de glicose 5%. Aplicar EV: 0,5 a 8 μ g/Kg/min, fazendo reajustes, se necessário, a cada 10 minutos.

*Em casos de asma, insuficiência cardíaca ou grave anormalidade da função cardíaca que contra-indiquem o uso de beta-bloqueadores, ou em casos de hipertensão não controlada. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica

Tabela 2. Manejo da hipertensão arterial durante e após o tratamento com rt-PA.

Monitorizar a pressão arterial durante as primeiras 24 horas após iniciar o tratamento.

Medir a cada 15 minutos nas primeiras 2 horas
Medir a cada 30 minutos nas próximas 6 horas
Medir a cada 60 minutos até completar 24 horas

Pacientes que necessitem de tratamento com antihipertensivos intravenosos deverão ser monitorizados a cada 15 minutos durante as primeiras 24 horas.

PAS \geq 105 mmHg ou PAS \geq 180 mmHg

Metoprolol ou Esmolol – ver tabela 2

Nitroprussiato de sódio: (1 amp = 50 mg), diluída em solução de glicose 5%.
Aplicar EV: 0,5 a 8 μ g/Kg/min, fazendo reajustes, se necessário, a cada 10 minutos.

*Em casos de asma, insuficiência cardíaca ou grave anormalidade de função cardíaca que contra-indiquem o uso de beta-bloqueadores ou em casos de hipertensão não controlada.
PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Rotina de uso do rt-PA

Inicialmente devem ser obtidos dois acessos venosos periféricos. O rt-PA deve ser administrado na dose de 0,9 mg/kg, até um total máximo de 90 mg. Injetar 10% da dose EV em até 1 minuto, e o restante em 60 minutos, em bomba de infusão. O paciente deverá estar monitorado por período mínimo de 24 horas para a detecção de quaisquer mudanças no quadro neurológico, sinais vitais, ou evidência de sangramento^{1, 10}. A monitoração poderá ser realizada em leito reservado para o tratamento da fase hiperaguda do AVC localizado na sala de emergência ou, preferencialmente, em unidades de AVC. O tratamento deve ser

realizado preferencialmente por um neurologista experiente na terapia da fase aguda do AVC ou outro profissional médico orientado por neurologista com auxílio da telemedicina¹¹.

Complicações hemorrágicas

As complicações hemorrágicas pelo uso de trombolítico ocorrem mais frequentemente nas primeiras 24 horas da terapia. Ficar alerta para deterioração neurológica, náuseas, vômitos, cefaléia, piora do nível de consciência e elevação abrupta da pressão arterial. Nesta situação, recomenda-se:

- a. Cessar a infusão frente a qualquer sinal de deterioração neurológica ou evidência de hemorragia significativa.
- b. Certificar-se de que duas veias periféricas estejam sendo infundidas com cristalóides.
- c. Submeter o paciente a TC de crânio para a confirmação do diagnóstico de sangramento.
- d. Solicitar os seguintes exames laboratoriais: hematócrito, tempo de protrombina, TTPa, plaquetas e fibrinogênio.
- e. Infundir preferencialmente 6 a 8 unidades de crioprecipitado ou 2-3 unidades de plasma fresco. Se houver continuidade da deterioração clínica após 4-6 horas, utilizar hemoderivados de acordo com o coagulograma. Repetir a infusão de crioprecipitado se fibrinogênio baixo, ou administrar o plasma fresco se existir alteração de TP ou TTPa. Infundir 6 a 8 unidades de plaquetas se estiverem em nível baixo.
- f. Infundir concentrado de hemácias suficiente para manter o hematócrito adequado.
- g. Infundir fluidos e/ou drogas vasoativas para tratar a hipotensão, evitando soluções hipotônicas.
- h. Nos casos de hemorragia no sistema nervoso central, considerar uma consulta neurocirúrgica e

hematológica.

i. Considerar o reinício da infusão do trombolítico caso a tomografia não demonstre hemorragia intracraniana.

Angioedema orolingual

Segundo o estudo CASES, essa complicação pode ocorrer em cerca de 5% dos pacientes submetidos a trombólise endovenosa, especialmente em pacientes com infarto em córtex insular e frontal, associado ao uso de inibidores de enzima conversora de angiotensina (iECA). Em geral, o quadro tem boa evolução¹².

É recomendável atenção a essa possível complicação, para sua pronta correção, sobretudo nos pacientes com perfil favorável à ocorrência dessa complicação (Nível de evidência 4C)¹².

Recomendações:

1. O rt-PA intravenoso é recomendado dentro das primeiras 4 horas e 30 minutos do início dos sintomas de AVC isquêmico (nível 1, grau de recomendação A).
2. A estreptoquinase não é recomendada para o tratamento do AVC (nível 1, grau de recomendação A).
3. Seguir rigorosamente os critérios de inclusão e exclusão para o tratamento trombolítico (nível 3, grau de recomendação C).
4. O uso de neuroimagem multimodal pode ser útil para seleção de pacientes para terapia trombolítica em pacientes com início dos sintomas com tempo indeterminado ou além das 4 horas e 30 minutos (nível 3, grau de recomendação C).
5. A telemedicina pode ser utilizada para orientação da trombólise em centros sem especialista (nível 3, grau de recomendação B)

6. A trombólise deve ser realizada em leito monitorado na sala de emergência ou, preferencialmente, em unidades de AVC (nível 4, grau de recomendação C).

PROTOCOLO DE TROMBÓLISE INTRA-ARTERIAL

A abordagem intra-arterial como terapia de reperfusão na fase aguda do acidente vascular cerebral é uma alternativa à trombólise endovenosa que pode trazer vantagens, como a maior concentração do trombolítico no trombo oclusivo, maior taxa de recanalização e possibilidade de utilização em pacientes com contra-indicação para trombólise química intravenosa¹³. Por outro lado, o benefício clínico pode ser compensado pelo maior intervalo de tempo para o início do procedimento intra-arterial. Atualmente os pacientes selecionados para a terapia intra-arterial, são aqueles que apresentam algum critério de exclusão para o tratamento intravenoso. Como exemplos, pode-se considerar os pacientes com janela de oportunidade entre 4 horas e 30 minutos e 6 horas, déficit neurológico grave, cirurgia de grande porte recente e oclusão das grandes artérias extra ou intracranianas evidenciada nos exames de imagem. Os critérios de exclusão tomográficos para terapia trombolítica intravenosa, entretanto, são idênticos aos usados para terapia intra-arterial. Porém os dados atuais são limitados para justificar o uso da terapia intra-arterial nessas situações. O tratamento trombolítico intra-arterial das oclusões proximais da ACM utilizando pró-uroquinase dentro de 6 horas foi significativamente associado com uma maior taxa de recanalização e um melhor prognóstico em relação ao grupo controle no estudo fase III PROACT II¹⁴. Nesse estudo, a presença de hemorragia sintomática ocorreu em 10% dos pacientes tratados e em 2% do grupo controle ($p < 0.06$). A pró-uroquinase não foi aprovada pelo FDA e não está disponível como terapia de reperfusão. Pequenos estudos

clínicos randomizados adicionais com pró-uroquinase (PROACT I)¹⁵ ou uroquinase (MELT)¹⁶ e uma meta-análise do PROACT I, PROACT II e MELT indicam um benefício da terapêutica trombolítica intra-arterial em pacientes com oclusão proximal da ACM. Embora a trombólise intra-arterial com rtPA não seja substanciada por estudos clínicos randomizados, existem dados observacionais e comparações não-aleatorizadas sugerindo o seu benefício^{17 18}. Um estudo não randomizado comparou pacientes que receberam rtPA intravenoso ou intra-arterial com tomografia inicial mostrando o sinal da artéria cerebral média hiperdensa. Um prognóstico menos favorável foi obtido com rt-PA intravenoso nos pacientes com o sinal da ACM hiperdensa quando comparados aos pacientes com a ausência deste sinal¹⁹. Apesar dos estudos observacionais com uroquinase e rt-PA para tratamento intra-arterial da oclusão da basilar terem mostrado resultados animadores, não há estudos clínicos randomizados com poder adequado^{20 21 22}. Uma revisão sistemática não encontrou diferenças significativas entre a trombólise endovenosa ou intra-arterial para a oclusão da artéria basilar²³.

Recomendações

- 1) A terapia trombolítica intra-arterial é uma opção de tratamento para pacientes selecionados com AVCI com tempo inferior a 6 horas de duração, decorrente de oclusão da artéria cerebral média (Nível II, Grau de recomendação B) e a droga utilizada, por extrapolação dos estudos de trombólise endovenosa, é o rtPA (Nível IV).
- 2) O tratamento requer que o paciente esteja em um centro capacitado, com intervencionistas experientes em tratamento cerebrovascular e que possibilite um rápido acesso ao laboratório de hemodinâmica (Nível I, Grau de recomendação C).

- 3) A terapia trombolítica intra-arterial pode ser considerada em pacientes que apresentam contra-indicações para o uso de trombolítico intravenoso (Nível IV, Grau de recomendação C).
- 4) A terapia trombolítica intravenosa, em casos elegíveis, não deve ser preterida em relação à terapia trombolítica intra-arterial (Nível III, Grau de recomendação C).
- 5) A terapia trombolítica intra-arterial é recomendada na oclusão aguda da artéria basilar em pacientes selecionados (Nível IV, Grau de recomendação C).

PROTOCOLO DE TROMBÓLISE COMBINADA (EV e IA)

O racional da trombólise combinada é associar as vantagens de cada abordagem: a facilidade e rapidez de administrar trombolíticos por via intravenosa com as maiores taxas de recanalização e potencialmente melhor prognóstico da trombólise intra-arterial ^{24 25}. O estudo *Interventional Management of Stroke Study (IMS) I* comparou um grupo de pacientes submetidos a trombólise EV com dose reduzida de rtPA (0,6mg/Kg) seguida de arteriografia e trombólise IA quando fosse identificada uma oclusão persistente ²⁶. Como não existiu grupo controle, os pacientes desse estudo foram comparados com os pacientes do estudo NINDS, mostrando resultados funcionais semelhantes ao grupo de pacientes trombolizados EV e resultados superiores ao grupo placebo. A taxa de hemorragias foi semelhante ao estudo NINDS (6,6%). Esses resultados foram confirmados no estudo IMS II ²⁷. Mais recentemente, outro grupo de investigadores utilizou um protocolo com dose plena de trombolítico EV seguido de trombolítico IA para aqueles que não recanalizaram ²⁷. O uso do Doppler transcraniano nesta situação tem sido sugerido como método de triagem

²⁸ ²⁹. Atualmente, o IMS III está em andamento comparando trombólise EV com trombólise combinada na janela de 3 horas.

Recomendações:

1. O uso da trombólise combinada não apresenta nível de evidência suficiente para ser recomendado como primeira linha (nível IV, grau de recomendação C).
2. Pacientes submetidos a trombólise combinada preferencialmente devem ser estudados em ensaios clínicos controlados (nível V).
3. Em casos individuais com alto risco de seqüelas permanentes e oclusão arterial persistente, a trombólise combinada pode ser oferecida a pacientes mediante consentimento informado (nível IV, grau de recomendação C).

PROTOCOLO DE TROMBÓLISE MECÂNICA

Inúmeras intervenções endovasculares estão em fase de estudos para o tratamento das oclusões extracranianas e intracranianas ³⁰ ³¹ ³² ³³. As opções incluem angioplastia de emergência e *stent*, a fragmentação mecânica do trombo e remoção deste, através de novos dispositivos. Em alguns casos o procedimento é combinado com a infusão intravenosa ou intra-arterial de trombolítico.

Angioplastia e Stent

Os dados referentes ao uso de angioplastia e *stent* na fase aguda do acidente vascular cerebral são limitados ³⁴ ³⁵ ³⁶. Angioplastia com *stent* foi usada para tratar

pacientes com acidente vascular cerebral agudo decorrente de dissecção carotídea³⁷. Em uma série de casos, angioplastia carotídea com *stent* de emergência foi realizada em conjunto com trombolítico intra-arterial em pacientes com acidente vascular cerebral decorrente de embolia artéria-artéria. Esse estudo mostrou um prognóstico favorável no grupo tratado com angioplastia e *stent* quando comparado ao grupo controle³⁸. Angioplastia com ou sem *stent* combinada com o uso de trombolítico também foi utilizada em pacientes com oclusão da artéria basilar^{39 40}.

Fragmentação mecânica do trombo

Em um estudo, 16 pacientes com oclusão da artéria cerebral média e 16 pacientes com oclusão da artéria carótida interna foram tratados com trombólise mecânica associada ou não a administração local de trombolítico⁴¹. Um estudo suíço demonstrou maior recanalização com a fragmentação mecânica do trombo em pacientes submetidos a trombolítico intra-arterial⁴².

Remoção do trombo

Diversos dispositivos foram usados para remoção de trombos de artérias ocluídas⁴³⁴⁴. No estudo MERCI, a recanalização arterial foi obtida através de um dispositivo que removia o trombo da luz das artérias ocluídas⁴⁵. Em 48% dos pacientes em que o dispositivo foi utilizado, dentro de 8 horas após o início de sintomas de AVC, obteve-se recanalização. Não estão disponíveis estudos clínicos randomizados com dados de prognóstico para qualquer dispositivo utilizado para recanalização intra-arterial. Embora o FDA tenha aprovado o uso do dispositivo MERCI para recanalização das artérias intracranianas, sua utilidade clínica não está estabelecida.

Recomendações

1. Embora o dispositivo MERCI seja uma intervenção aceitável para remoção de um trombo intra-arterial em pacientes cuidadosamente selecionados, a sua utilidade em melhorar o prognóstico dos pacientes após AVC é incerta (Nível II, Grau de Recomendação B). Esse dispositivo deve ser avaliado em novos estudos clínicos para que o seu papel na fase emergencial do AVC seja melhor definido.
2. A utilização de outros dispositivos de tratamento endovascular não está estabelecida (Nível IV, Grau de Recomendação C).

CLASSIFICAÇÃO DOS CENTROS DE REFERÊNCIA PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO AVC

A SBDCV propôs, na Opinião Nacional em AVC ⁴⁶, uma classificação dos centros de referência para o diagnóstico e tratamento do AVC agudo, capacitados para o uso de trombólise, em 2 níveis, A e B, de acordo com a disponibilidade dos recursos do hospital:

- a. **Nível B** – Deve possuir, pelo menos, a estrutura mínima para a realização de trombólise:
 1. Equipe de AVC organizada e capacitada, coordenada por neurologista
 2. Protocolos clínicos e assistenciais escritos
 3. Neurologistas disponíveis em até 30 minutos da chegada do paciente 24 horas por dia/7 dias da semana (plantão ou sobreaviso).

4. Enfermagem treinada em emergência e atendimento de pacientes com AVC, disponível para avaliação frequente dos pacientes
5. Serviço de Emergência com capacidade para monitorização contínua cardiovascular e respiratória.
6. Unidade de Terapia Intensiva (obrigatório);
7. Laboratório 24 horas.
8. Tomografia Computadorizada 24 horas;
9. Equipe Neurocirúrgica 24 horas (disponível em 2 horas);
10. Banco de Sangue.
11. Ultra-som vascular extracraniano (se possível).
12. Ecocardiografia transtorácica (se possível).

b. **Nível A** - Centro capacitado para prestar atendimento global ao paciente com AVC agudo e que, portanto, deve apresentar, além do descrito para o Nível B, todos os seguintes recursos:

1. Equipe multidisciplinar qualificada para o atendimento de pacientes com AVC de maior complexidade.
2. Ressonância Magnética, com técnicas para Difusão e Perfusão.
3. Doppler transcraniano.
4. Ecocardiografia transesofágica.
5. Angioressonância Magnética ou Angiotomografia Computadorizada.
6. Angiografia Digital.
7. Neurorradiologia Intervencionista
8. Unidade de AVC agudo com área física determinada.

9. Capacidade de oferecer cuidados de reabilitação precoce ao paciente com AVC e integração com hospitais de reabilitação e hospitais secundários através de referência e contra-referência.
10. Capacidade de prestar treinamento e atendimento 24 horas por dia por telemedicina a outros hospitais.

REFERÊNCIAS

1. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-1587
2. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens 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
3. The atlantis, ecass, and ninds rt-pa study group investigators. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of atlantis, ecass, and ninds rt-pa stroke trials. *Lancet.* 2004;363:768-774
4. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317-1329
5. Donnan GA, Davis SM, Chambers B, al. e. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian streptokinase (ask) trial study group. *JAMA.* 1996;276:961-966
6. Multicenter acute stroke trial - europe study group (mast-e). Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1996;335:145-150
7. Multicenter acute stroke - italy (mast-i) group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. *Lancet.* 1995;346:1509-1514
8. 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
9. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25:457-507
10. Hacke W, Kaste, M., Olsen, T.S. Acute treatment of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10:S22-S33
11. Meyer BC, Raman, R., Hemmen, T., Obler, R., Zivin, J.A., Rao, R., Thomas, R.G., Lyden, P.D. Efficacy of site-independent telemedicine in the stroke doc trial: A randomised, blinded, prospective study. *Lancet Neurol.* 2008;7:787-795
12. Hill MD, Lye T, Moss H, Barber PA, Demchuk AM, Newcommon NJ, Green TL, Kenney C, Cole-Haskayne A, Buchan AM. Hemi-orolingual angioedema and ace inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology.* 2003;60:1525-1527

13. Qureshi AI. Endovascular treatment of cerebrovascular diseases and intracranial neoplasms. *Lancet*. 2004;363:804-813
14. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, al. e. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: The proact ii study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:2003-2011
15. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. Proact: A phase ii randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 1998;29:4 - 11
16. 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
17. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Budingen 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
18. Nedeltchev 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
19. Agarwal P, Kumar S, Hariharan S, Eshkar N, Verro P, Cohen B, Sen S. Hyperdense middle cerebral artery sign: Can it be used to select intra-arterial versus intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke? *Cerebrovasc Dis*. 2004;17:182-190
20. 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
21. Brandt T, von Kummer R, Muller-Kuppens M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *STROKE*. 1996;27:875-881
22. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, del Zoppo GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke*. 1988;19:1216-1222
23. Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: A systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *STROKE*. 2006;37:922-928
24. Lewandowski C, Frankel M, Tomsick T, al. e. Combined intravenous and intra-arterial rt-pa versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency management of stroke (ems) bridging trial. *Stroke*. 1999;30:2598-2605
25. Ernst R, Pancioli A, Tomsick T, al. e. Combined intravenous and intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31:2552-2557
26. The ims investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: The intervencional management of stroke study. . *Stroke*. 2004;35:904-912
27. The interventional management of stroke (ims) ii study. *STROKE*. 2007;38:2127-2135

28. Ribo M, Molina CA, Rovira A, Quintana M, Delgado P, Montaner J, Grive E, Arenillas JF, Alvarez-Sabin J. Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator stroke treatment in the 3- to 6-hour window using multimodal transcranial doppler/mri selection protocol. *STROKE*. 2005;36:602-606
29. Tsivgoulis G, Sharma VK, Lao AY, Malkoff MD, Alexandrov AV. Validation of transcranial doppler with computed tomography angiography in acute cerebral ischemia. *Stroke*. 2007;38:1245-1249
30. Harrigan MR, Guterman LR. Endovascular treatment of acute stroke. *Neurosurg Clin N Am*. 2005;16:433-444, xi
31. Molina CA, Saver JL. Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke: Emerging pharmacological, mechanical, and imaging strategies. *STROKE*. 2005;36:2311-2320
32. Nesbit GM, Luh G, Tien R, Barnwell SL. New and future endovascular treatment strategies for acute ischemic stroke. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15:S103-110
33. Leary MC, Saver JL, Gobin YP, Jahan R, Duckwiler GR, Vinuela F, Kidwell CS, Frazee J, Starkman S. Beyond tissue plasminogen activator: Mechanical intervention in acute stroke. *Ann Emerg Med*. 2003;41:838-846
34. Hayashi K, Kitagawa N, Takahata H, Morikawa M, Yoshioka T, Shabani HK, Kitange G, Ochi M, Kaminogo M, Shibata S. Endovascular treatment for cervical carotid artery stenosis presenting with progressing stroke: Three case reports. *Surg Neurol*. 2002;58:148-154; discussion 154
35. Du Mesnil De Rochemont R, Sitzler M, Neumann-Haefelin T, Harmjanz A, Berkefeld J. Endovascular recanalization of acute atherothrombotic carotid artery occlusion holds up progressive stroke. *Neuroradiology*. 2004;46:583-586
36. Gupta R, Schumacher HC, Mangla S, Meyers PM, Duong H, Khandji AG, Marshall RS, Mohr JP, Pile-Spellman J. Urgent endovascular revascularization for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology*. 2003;61:1729-1735
37. Cohen JE, Leker RR, Gotkine M, Gomori M, Ben-Hur T. Emergent stenting to treat patients with carotid artery dissection: Clinically and radiologically directed therapeutic decision making. *STROKE*. 2003;34:e254-257
38. Nedeltchev K, Brekenfeld C, Remonda L, Ozdoba C, Do DD, Arnold M, Mattle HP, Schroth G. Internal carotid artery stent implantation in 25 patients with acute stroke: Preliminary results. *Radiology*. 2005;237:1029-1037
39. Kirton A, Wong JH, Mah J, Ross BC, Kennedy J, Bell K, Hill MD. Successful endovascular therapy for acute basilar thrombosis in an adolescent. *Pediatrics*. 2003;112:e248-251
40. Lin DD, Gailloud P, Beauchamp NJ, Aldrich EM, Wityk RJ, Murphy KJ. Combined stent placement and thrombolysis in acute vertebrobasilar ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:1827-1833
41. Noser EA, Shaltoni HM, Hall CE, Alexandrov AV, Garami Z, Cacayorin ED, Song JK, Grotta JC, Campbell MS, 3rd. Aggressive mechanical clot disruption: A safe adjunct to thrombolytic therapy in acute stroke? *Stroke*. 2005;36:292-296
42. Berlis A, Lutsep H, Barnwell S, Norbash A, Wechsler L, Jungreis CA, Woolfenden A, Redekop G, Hartmann M, Schumacher M. Mechanical thrombolysis in acute ischemic stroke with endovascular photoacoustic recanalization. *STROKE*. 2004;35:1112-1116

43. Yu W, Binder D, Foster-Barber A, Malek R, Smith WS, Higashida RT. Endovascular embolectomy of acute basilar artery occlusion. *Neurology*. 2003;61:1421-1423
44. Schumacher HC, Meyers PM, Yavagal DR, Harel NY, Elkind MS, Mohr JP, Pile-Spellman J. Endovascular mechanical thrombectomy of an occluded superior division branch of the left mca for acute cardioembolic stroke. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2003;26:305-308
45. 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 RF, Marks MP. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: Results of the merci trial. *Stroke*. 2005;36:1432-1438
46. Raffin CN, Fernandes JG, Evaristo EF, Siqueira Neto JI, Friedrich M, Puglia P, Darwich R. [clinical and interventional revascularization in the acute ischemic stroke: National opinion]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64:342-348

ANEXO I.

CLASSIFICAÇÃO DE NÍVEIS DE EVIDÊNCIA E GRAUS DE RECOMENDAÇÃO

NÍVEIS DE EVIDÊNCIA

- 1** Ensaio clínico randomizado (ECR) ou revisão sistemática (RS) de ECRs com desfechos clínicos
- 2** ECR ou RS de ECR de menor qualidade:
 - com desfechos substitutos validados
 - com análise de subgrupos ou de hipóteses a posteriori
 - com desfechos clínicos, mas de menor rigor metodológico
- 3** ECR com desfechos substitutos não validados
Estudos de caso-controle
- 4** Estudo com desfecho clínico, mas com maior potencial de viés (tal como experimento não-comparado e demais estudos observacionais)
- 5** Fórum representativo ou opinião de especialista sem evidências dos níveis supracitados

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO

- A** Revisão Sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados; ou
Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito; ou
Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”.
- B** Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte; ou
Estudo de coorte e ensaio clínico randomizado de menor qualidade; ou
Observação de resultados terapêuticos (outcomes research) ou estudo ecológico; ou
Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos caso-controle; ou
Estudo caso-controle
- C** Relato de casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
- D** Opinião de especialista sem avaliação crítica.
Baseado em estudo fisiológico ou com animais.