

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

YURI ESTEVAM BANDEIRA

**ABORDAGEM CIRÚRGICA DA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL
ESPONTÂNEA – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

VITÓRIA
2015

YURI ESTEVAM BANDEIRA

**ABORDAGEM CIRÚRGICA DA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL
ESPONTÂNEA – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para a obtenção do grau de médico.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Pinheiro Ottoni.

VITÓRIA

2015


YURI ESTEVAM BANDEIRA

**ABORDAGEM CIRÚRGICA DA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL
ESPONTÂNEA – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para a obtenção do grau de médico.

Aprovado em 18 de setembro de 2015

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Sérgio Pinheiro Ottoni

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

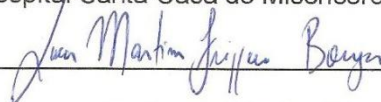
Orientador



Dr. Danilo Heringer Alcure Quarto

Residente Cirurgia Geral

Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória - HSCMV



Dr. Lucas Martins Frizzera Borges

Clínico Geral

Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória - HSCMV

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Cirurgia minimamente invasiva comparada com outros tipos de tratamento

Página 21

Figura 2 - Aspectos fisiopatológicos de disfunção da barreira hemato-encefálica

Página 25

Figura 3 - Fatores prognósticos em pacientes com hemorragia intracerebral

Página 27

RESUMO

A tomada de decisão frente a um paciente com hemorragia intracerebral espontânea (HICE) traz um grande desafio ao médico assistente. O prognóstico frequentemente é ruim, o benefício ofertado pelos tratamentos vigentes é limitado e o potencial para complicações é enorme. Em se tratando de uma patologia comum na prática médica, um vasto acervo científico sobre o tema nem sempre significa um conhecimento detalhado sobre suas características ou traz protocolos validados para orientar sua abordagem. Independente do procedimento eleito para tratamento, atualmente não se dispõe de métodos capazes de melhorar significativamente a mortalidade e o prognóstico funcional dos pacientes graves com HICE. Entender as peculiaridades fisiopatológicas da HICE engloba estudar os mecanismos físicos, químicos e topográficos desta lesão na deterioração neurológica dos doentes.

Palavras-chave: Hemorragia intracerebral, cirurgia, craniotomia.

SUMÁRIO

	PÁGINA
1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS	9
2.1 GERAL.....	9
2.2 ESPECÍFICO.....	9
3 JUSTIFICATIVA	10
4 METODOLOGIA	11
5 REVISAO BIBLIOGRÁFICA	12
5.1 ETIOLOGIA.....	12
5.1.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	12
5.1.2 MÁ FORMAÇÃO ARTERIOVENOSA.....	12
5.1.3 ANGIOPATIA AMILOIDE.....	13
5.1.4 COAGULOPATIA.....	14
5.1.5 DROGAS ILÍCITAS.....	15
6 TRATAMENTO CIRÚRGICO	17
6.1 A PROBLEMÁTICA DA DECISÃO.....	17
6.2 CRANIOTOMIA.....	18
6.3 CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA.....	19
7 PROGNÓSTICO	24
7.1 FISIOPATOLOGIA E PARÂMETROS CLÍNICOS.....	24
7.2 ESCORES DE PROGNÓSTICO PARA CRIANÇAS E ADULTOS.....	31
8 CONCLUSÃO	33
9 REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

A hemorragia intracerebral espontânea (HICE) é um agravo de saúde de manifestação heterogênea, podendo variar clinicamente a partir de pacientes assintomáticos até rápida progressão para o óbito. É definida como sangramento resultante da ruptura de pequenos vasos cerebrais, ocorrendo em diferentes localizações. Os sítios preferenciais são os núcleos da base, tálamo, lobos cerebrais, tronco cerebral e cerebelo. O foco desta revisão engloba as formas supratentoriais [1, 2].

Acomete quatro milhões de pacientes por ano e o índice de mortalidade em 30 dias corresponde a cerca de 40%. Também apresenta altas taxas de morbidade – dentre os sobreviventes, apenas 25% tem bom prognóstico funcional. Assim, a falta de consenso na abordagem destes pacientes, somada à pequena evolução terapêutica no manejo clínico e cirúrgico nos últimos anos, reflete negativamente nessa estatística [1, 2, 4].

Idealmente, a maneira de lidar com esses números seria uma melhor atuação na atenção básica, controlando o maior fator de risco para a HICE: a hipertensão arterial sistêmica, que corresponde etiologicamente a cerca de 60% de todos os casos. Porém, mesmo em condições ideais, alguns pacientes ainda evoluiriam para HICE, o que legitima a busca pela redução da mortalidade e reabilitação funcional destes [9].

A primeira cirurgia de sucesso para a HICE foi em 1908 e, até hoje, não existe consenso sobre a escolha entre este tipo de abordagem e o tratamento conservador. Como a resposta varia para cada paciente, existem fatores que pesam na hora da escolha pela cirurgia, como exemplo, o volume do hematoma. Assim, um volumoso hematoma superficial, exercendo efeito de massa com deterioração recente do nível de consciência provavelmente seria abordado cirurgicamente. De outra forma, pequenos hematomas em região de núcleos da base ou cápsula interna dificilmente seriam operados [3].

Nos últimos 20 anos, começaram a surgir alternativas minimamente invasivas, como a cirurgia endoscópica e a aspiração estereotáxica. Desta forma, a evacuação do hematoma pode ser com menor trauma cirúrgico, menor tempo operatório e a possibilidade de realização com anestesia local [2].

Aliado a essas modalidades de tratamento, ressalta-se o suporte clínico intensivo com monitoração contínua, participação ativa da equipe de enfermagem, redução da iatrogenia e reabilitação precoce dos pacientes. É necessária vigilância para evitar complicações, como pneumonia aspirativa, trombose venosa profunda, hipertensão intracraniana grave, carências nutricionais e distúrbios hidro-eletrolíticos [6].

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de literatura, referente à abordagem cirúrgica nos casos de hemorragia intracerebral espontânea.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste estudo consistem em:

- I) Verificar as variáveis implicadas no prognóstico da hemorragia intracerebral espontânea.
- II) Revisar as alternativas terapêuticas minimamente invasivas.
- III) Avaliar a influência do tratamento cirúrgico precoce em relação ao tratamento conservador na mortalidade e prognóstico funcional do doente.

3 JUSTIFICATIVA

A hemorragia intracerebral espontânea, apesar de corresponder a 10-15% de todos os casos de acidente vascular cerebral, está associada a maior morbidade e mortalidade dentre os outros tipos de lesão vascular.

O grande avanço na recuperação funcional dos pacientes com acidente vascular isquêmico, após o advento da terapia trombolítica, evidencia a necessidade de estudar o papel de uma intervenção de impacto nos casos de hemorragia. Com a revisão da literatura, pretende-se avaliar o papel atual da cirurgia na abordagem destes casos.

4 METODOLOGIA

Esta revisão de literatura foi realizada no segundo semestre de 2015, por meio da busca ativa de publicações na literatura internacional e nacional, através de artigos de revisão, metanálises e artigos originais sobre o assunto nos últimos 5 anos (2010-2015) e disponíveis nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, PUBMED, SCIELO, PORTAL CAPES.

Foram selecionados textos de relevância, publicados em revistas reconhecidas e conceituadas.

5 REVISÃO DE LITERATURA

5.1 ETIOLOGIA

5.1.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o principal fator de risco modificável para doenças cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca) e eventos cerebrovasculares (demência vascular, acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico), responsável por cerca de dois terços das HICE. Os principais locais de HICE situam-se nos núcleos da base, cerebelo e ponte [10, 19].

Além disso, existe a hipertensão refratária, com prevalência estimada em 12-30% em países ocidentais, caracterizada pelos níveis de pressão arterial persistentemente altos em usuários de pelo menos três classes de drogas antihipertensivas, sendo uma delas obrigatoriamente um diurético. Esta estabelece um risco potencial ainda maior para HICE e, principalmente, AVE isquêmico [11,12].

O tratamento da hipertensão é comprovadamente o fator mais importante na redução da incidência de AVE e doenças cardiovasculares [13]. Porém, foi verificado que mesmo quando tratada, os pacientes ainda encontravam-se sob risco aumentado de hemorragia intracerebral espontânea (HICE). Portanto, mesmo tratando-se todos os pacientes hipertensos, ainda assim haveria risco de HICE. Mesmo assim, calcula-se que se fosse oferecido tratamento antihipertensivo a todos os hipertensos não tratados, reduziria a incidência de HICE em 17-28% ao ano [14].

5.1.2 MÁ FORMAÇÃO ARTERIOVENOSA

As más formações arteriovenosas (MAV) cerebrais são emaranhados de canais dilatados, sem possuir uma estrutura típica de artéria ou veia. Constituem uma importante causa de HICE em crianças e adultos jovens [15].

Até o momento, a patogênese das MAV não é bem conhecida. Também não possui tratamento específico. O principal aspecto terapêutico é intervencionista e encontra-se na prevenção primária da HICE e em evitar sua recorrência. Tratamento clínico é utilizado para o controle de ocasional cefaleia ou episódios convulsivos [16].

A intervenção proposta pode ser por meio de embolização, ressecção e radioterapia, podendo ser utilizados em conjunto. Até 20% dos pacientes ficam sem receber nenhum tipo de procedimento, pelos excessivos riscos associados a cada um deles [17].

O futuro do manejo das MAV é incerto e complicado pela ausência de modelos animais apropriados para estudo. Ademais, existem múltiplos relatos de recorrência local após tratamento [18].

5.1.3 ANGIOPATIA AMILOIDE

Representa um dos fatores de alto risco para HICE, com desfecho fatal em grande parte dos casos. Possui padrão de acometimento preferencialmente lobar, diferentemente dos casos de etiologia hipertensiva (núcleos da base, ponte e cerebelo). É uma das grandes causas de HICE em normotensos, com predileção pelo lobo occipital e sexo feminino [19, 20].

A angiopatia amiloide envolve a deposição cerebrovascular de material amiloide, classificada de acordo com a proteína amiloide envolvida. A este depósito, seguem alterações funcionais e patológicas da vascularização cerebral, o que predispõe a hemorragias lobares, microhemorragias corticais, siderose superficial cortical, hemorragia subaracnoide na convexidade, infarto cortical, alterações isquêmicas de substância branca e leucoencefalopatia subaguda [20].

A prevalência da doença aumenta com a idade; ocorre em aproximadamente 50% dos idosos e em 80-90% dos portadores da Doença de Alzheimer [21]. A proteína mais comumente envolvida na angiopatia amiloide é a A β , de depósito principalmente em vasos meníngeos e corticais. Dessa forma, é associada apenas a HICE lobar. O depósito em vasos profundos dos núcleos da base e tronco cerebral é

raro, o que torna incomum a responsabilização de hemorragias profundas por esta etiologia [22].

A hemorragia lobar pela angiopatia amiloide é frequentemente múltipla e recorrente. A possibilidade do diagnóstico pode ser aventada pelos critérios de Boston, avaliando características histopatológicas, de neuroimagem por ressonância magnética ou tomografia computadorizada e alguns dados clínicos, como idade e ausência de hipertensão arterial [23].

Como tratamento, é proposta abordagem neurocirúrgica para evacuação do hematoma nos casos de HICE [24]. Perspectivas terapêuticas futuras terão como objetivo a prevenção da doença, antes do dano vascular e do depósito amiloide – a terapia anti-amiloide. Como exemplo, está em desenvolvimento estudo com ponezumab, um anticorpo monoclonal contra carboxila terminal da A β 42 [25].

5.1.4 COAGULOPATIA

A coagulopatia mais comumente encontrada na prática médica é a causada por medicamentos. Warfarin é o principal anticoagulante oral de uso no Brasil. É uma droga barata, porém com estreito índice terapêutico, necessitando de rígido monitoramento da razão normalizada internacional (RNI) [26].

Nos Estados Unidos, cerca de 20% das HICE são precipitadas pelo uso de anticoagulantes. Estima-se que ocorra dois milhões de micro-hemorragias por ano no país. A presença do uso de anticoagulantes pode transformar esse sangramento microscópico em um quadro de HICE sintomático [41].

Uma coorte composta de 77.267 pacientes em uso de warfarin por pelo menos um ano, acompanhada por cinco anos, verificou que a maioria das internações envolvia sangramento gastrointestinal (62,6%) e 5,1% causado por sangramento intracraniano (549 pacientes). Porém, mortalidade de 41,7% foi observada nos pacientes com HICE, paralelamente a 14,4% dos pacientes que internaram por sangramento gastrointestinal [27].

A idade não parece ser um fator de risco importante para sangramento em pacientes usando warfarin, pelo menos até a idade de 80 anos. A intensidade da terapia anticoagulante e o aumento do tempo de protrombina são fatores de risco muito mais fortemente associados ao sangramento [28]. Em pacientes com fibrilação atrial, a substituição do warfarin pela dabigatrana na dose de 110mg esteve associada a mesma taxa de AVE e embolia sistêmica que o warfarin, porém com menores taxas de hemorragias maiores. Na dose de 150mg, comparativamente ao warfarin, a dabigatrana esteve associada a menores taxas de AVE e embolia sistêmica, porém com semelhante taxa de hemorragia maciça [29].

Apesar do grande argumento para o uso em larga escala ser o baixo preço, o warfarin é alvo de questionamentos em relação à sua atual custo-efetividade. Excetuando-se condições de controle ótimo da RNI pelo warfarin, Dabigatrana 150mg 2x ao dia mostrou-se custo-efetiva em populações de FA com alto ou moderado risco de AVE [30].

Em estudo, testou-se a aplicação do fator VIIa nos quadros de HICE. Não houve melhora do desfecho clínico [42]. Apenas 30% dos pacientes – aqueles que apresentaram expansão do hematoma - se beneficiaram. Talvez, com a identificação de fatores de risco para aumento do volume do sangramento, como o escore spot sign pela tomografia contrastada, pode-se viabilizar uma indicação para o uso do fator VIIa [43].

5.1.5 DROGAS ILÍCITAS

Apesar de não ser uma patologia comum em jovens, a HICE deve sempre levantar a hipótese de abuso de substâncias ilícitas, principalmente o crack, a cocaína e as anfetaminas. Dentre os pacientes com menos de 35 anos, o abuso de drogas foi o principal fator de risco para AVC, presente em 47% dos casos estudados (N = 214), sendo a cocaína a droga responsabilizada por mais da metade destes (57%) [31].

As drogas ilícitas podem estar implicadas tanto na patogênese da HICE quanto na do acidente vascular encefálico isquêmico. A cocaína está mais relacionada aos

quadros de hemorragia, enquanto o crack possui frequência semelhante de isquemia e sangramento [32].

Os mecanismos de ação propostos em vários estudos para a HICE em usuários de cocaína parecem corresponder ao aumento súbito da pressão arterial, ruptura de aneurisma e vasculite [33, 34]. Quanto à localização, uma coorte realizada em 2010 com 3241 pacientes com AVE, obteve uma quantia de 45 casos de HICE com teste positivo para metabólitos de cocaína na urina. Verificou-se que não houve associação entre o uso da droga com o volume do hematoma nem com a localização deste. Porém, a frequência de hemorragia intraventricular foi quatro vezes maior do que os pacientes com HICE e teste de urina negativo. Em relação ao prognóstico, os pacientes que fizeram uso de cocaína apresentaram três vezes maior mortalidade. Entre os casos não fatais, foi observado pior desfecho funcional, avaliado pela escala de Rankin [35].

6 TRATAMENTO CIRÚRGICO

6.1 A problemática da decisão

É importante pesar o benefício do aumento da sobrevivência com o risco de, não raro, grave prejuízo funcional. Essa decisão é frequentemente apenas a primeira dentre várias decisões difíceis, que podem incluir ventilação mecânica, derivação líquórica, hidratação, nutrição e suplementação. Tais decisões são inevitavelmente individualizadas [73].

Alguns pacientes podem escolher intervenção máxima enquanto outros podem optar por medidas mais conservadoras. Optar pela decisão conjunta é um meio de ampliar a autonomia do paciente quando este se encontra incapacitado. Tipicamente, um familiar tenta recordar o que o paciente gostaria que fosse feito se ele pudesse tomar a decisão, e isso é usado para escolher a forma de tratamento [74]. Nos casos em que o familiar tomou a decisão com pouco apoio médico, foi observado maior insatisfação com o atendimento médico em geral [75]. Ao informar majoritariamente desfechos negativos, enfatizando o impacto das disfunções físicas e cognitivas, e fornecendo poucos ou selecionados detalhes sobre as opções de tratamento, demonstrou que exerce influência importante na hora em que o paciente ou familiar responsável irá fazer a escolha [76].

Pacientes que foram submetidos à craniectomia sabidamente apresentam escores de qualidade de vida significativamente piores, o que se intensifica com o aumento da idade, a presença de um ou mais déficits neurológicos, e a duração prolongada da ventilação mecânica [77]. Em suma, poucos estudos tem descrito como decisões clínicas são tomadas por pacientes com HICE. Assim, escalas que avaliam o resultado funcional e medidas da qualidade de vida agregam limitado valor quando se aborda uma preferência exclusiva do paciente em relação ao tratamento; o que é caracterizado como déficit leve e bom desfecho funcional pode ser encarado como intolerável e incapacitante para um paciente especificamente.

Contudo, dada a escassez de boas escolhas, o princípio ético da autonomia pode não ser tão influente na decisão terapêutica dos pacientes com HICE como é em outros contextos clínicos [78]. Esses esforços devem ser projetados para incentivar o que alguns autores apelidam de "medicina baseada em preferências" em neurocirurgia, opostamente aos padrões da medicina baseada em evidências [79]. A medicina baseada em evidências fornece pouco para guiar a decisão clínica em pacientes especiais, principalmente quando tais protocolos são independentes dos valores do paciente e sujeitos a vieses e má interpretação médica [80]. Pellegrino e Thomasma escreveram, "Grande parte do gasto na assistência médica, até mesmo seu resultado e a satisfação do paciente, giram em torno de como os médicos jogam o jogo do julgamento clínico" [81].

6.2 Craniotomia

A maioria dos autores acredita que a abordagem cirúrgica, incluindo CMI e a craniotomia convencional, são condutas razoáveis para pacientes com HICE e volume > 30 ml [66, 67]. Classifica-se pelo tempo entre o início do quadro e o ato cirúrgico, em ultraprecoce (menos de 24h), precoce (dentro de 24-72h), e tardio (além de 72h). Sugeriu-se que a abordagem ultraprecoce seja a escolha mais benéfica para pacientes com HICE. Contudo, não parece haver diferença nos casos de cirurgia precoce. Pela falta de grandes estudos avaliando abordagem tardia, não foi possível demonstrar o desfecho dessa conduta [63].

A remoção cirúrgica do retalho ósseo é uma técnica clássica para tratamento da HICE, caracterizado por apresentar boa visibilidade cirúrgica, remoção completa do hematoma, hemostasia facilitada, redução da PIC. Contudo, existem também algumas deficiências associadas com o procedimento, como necessidade de anestesia geral, maior duração do ato cirúrgico, possível distorção cerebral, lesão de tecido encefálico perihematoma devido ao uso da eletrocoagulação, ressangramento e potencial alteração patológica pós-operatória (desequilíbrio hidro-eletrolítico) que pode resultar em grave prejuízo das funções neurológicas e múltiplas complicações [7].

Vários ensaios clínicos randomizados publicados mostram que não existe benefício entre a cirurgia convencional (craniotomia) com tratamento clínico conservador [69, 70]. Em casos graves, a mortalidade após craniectomia descompressiva chega a ser tão alta quanto 64,7%, sendo que pacientes idosos raramente sobrevivem [71]. O ensaio clínico STICH [72] falhou em demonstrar superioridade do tratamento cirúrgico sobre o conservador. Foram incluídos 1033 pacientes, de 83 centros em 27 países. Não houve diferença significativa na mortalidade ou resultados favoráveis entre os dois grupos, após seis meses de acompanhamento. Contudo, a craniotomia pode ser de grande ajuda no tratamento de pacientes com hematoma lobar, até 1 cm da superfície cerebral, que se apresentam com ECG > 9. Em pacientes com hemorragia profunda ou ECG < 8 a remoção cirúrgica obteve resultados bem piores do que com o tratamento conservador.

A hemorragia desencadeia uma série de mecanismos patogênicos logo após ser estabelecida, e isso resulta na perda da autorregulação cerebral [82]. Consequentemente, a PIC pode subir novamente e atingir níveis patológicos dentro de poucas horas após drenagem do hematoma [83]. Na avaliação de 142 pacientes com hemorragia lobar, ECG somando 8 pontos ou menos e volume de hematoma maior que 60 ml observou-se uma mortalidade de 91% [84]. Embora esta revisão tenha encontrado a maioria de pacientes nestas condições, um desfecho favorável foi conseguido em 41% dos casos com mortalidade total de 28%, o que indica que a craniectomia descompressiva com evacuação do hematoma possa melhorar o resultado clínico de pacientes em condições tão graves [85].

6.3 Cirurgia minimamente invasiva

Como vantagens da abordagem minimamente invasiva, cita-se não apenas o menor trauma cirúrgico, mas também menor tempo de operação e possibilidade de anestesia local. É realizada, fundamentalmente, através de pequena perfuração no crânio para acessar o hematoma e realizar sua drenagem [59]. Porém, como desvantagens, existe a dificuldade em remover completamente o hematoma, potencial risco de sangramento devido o uso de fibrinolíticos e aumento do risco de infecção com uso prolongado de cateteres vesicais de demora [37]. Resultado de

dois estudos não demonstrou melhor desfecho em relação ao tratamento clínico conservador [60, 61].

Pacientes foram avaliados em meta-análise utilizando o índice de Barthel < 60 , Rankin > 2 , ERG ≤ 3 [62]. A cirurgia minimamente invasiva (CMI) foi responsável por queda significativa na mortalidade e no grau de dependência durante o seguimento, OR 0,54 (95% IC 0.39 - 0.76). Nesta revisão, a cirurgia minimamente invasiva esteve associada a uma redução relativa de 46% da mortalidade ou grau de dependência e 47% da mortalidade. Tratamento clínico conservador foi mais eficaz que craniotomia em relação à mortalidade e dependência [63]. É possível que o benefício para a cirurgia minimamente invasiva seja ainda maior que o demonstrado, visto que à admissão o volume do hematoma era maior e o valor da ECG menor em alguns grupos dos estudos incluídos nesta revisão [64].

Os pacientes com maior chance de se beneficiar da cirurgia minimamente invasiva são de ambos os sexos, idade entre 30 a 80 anos, hematoma superficial, ECG ≥ 9 , volume entre 25-40ml e dentro de 72h do início dos sintomas. Porém, não devem servir como critérios para limitar o uso do procedimento. Em pacientes entre 18-30 anos não foi observado diferença entre as outras opções de tratamento, sendo recomendado, de forma geral, tratamento conservador. Pacientes com hematoma superficial tendem a se beneficiar mais com a remoção por cirurgia endoscópica [63]. Não houve vantagem nos hematomas com localização putaminal ou talâmica [60]. O impacto do valor obtido na ECG sobre o benefício da CMI pode ser estreitamente relacionado com o volume da HICE. Com valores na ECG entre 4-12, CMI diminuiu a mortalidade, em relação ao tratamento conservador, quando o volume do hematoma era >30 ml. Se menor que 30 ml, o desfecho em mortalidade era o oposto [65].

Figura 1 – Cirurgia Minimamente Invasiva comparada com outros tipos de tratamento

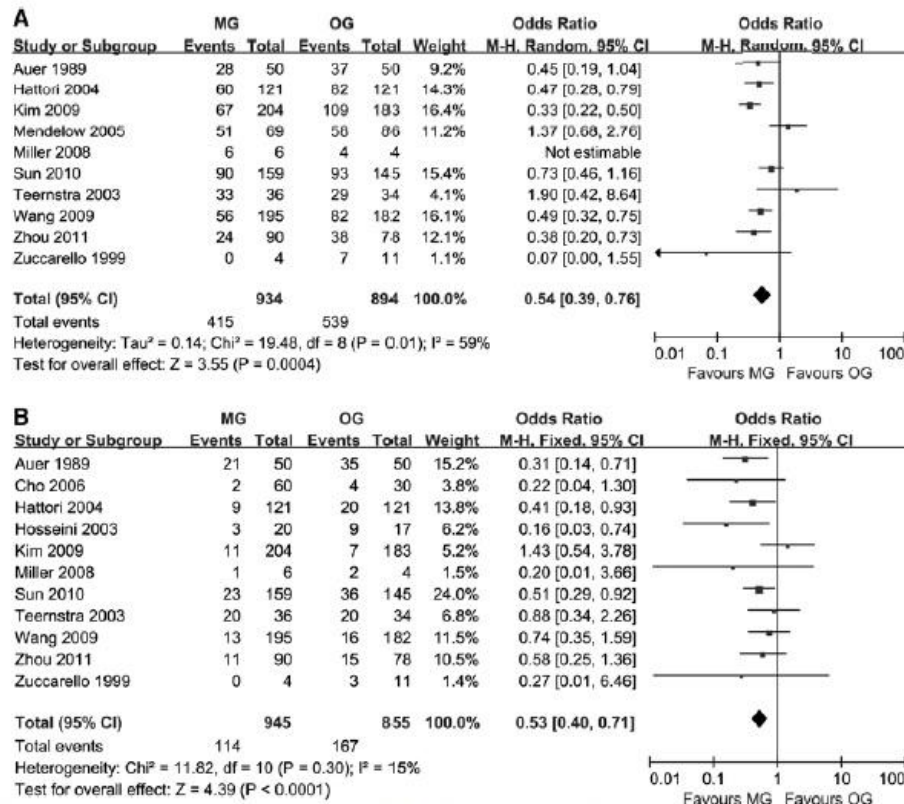


Figure 2. Primary outcome and secondary outcome: OR of death or dependence. **A.** Comparison of minimally invasive surgery versus other treatment options for primary outcome: death or dependence at end of follow-up. **B.** Comparison of minimally invasive surgery versus other treatment options for secondary outcome: death at end of follow-up. MG indicates minimally invasive surgery group; OG, other treatment options group.

Fonte: Xinyu Zhou et al. Minimally Invasive Surgery for Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke*. 2012;43:2923-2930.

Foi demonstrado que aspiração estereotáxica foi mais efetiva em prevenir morte ou dependência, comparada com cirurgia endoscópica [63].

Os resultados gerais entre a abordagem clínica conservadora ou por cirurgia endoscópica para tratamento da hemorragia em núcleos da base têm demonstrado que não há diferença estatística entre eles [68].

Em revisão avaliou-se a eficácia da CMI (aspiração estereotáxica com uso de uroquinase intra-hematoma) comparada a craniectomia descompressiva nos casos de hemorragia profunda, em núcleos da base [7]. A mortalidade em 30 dias dos grupos A (CMI) e B (craniectomia descompressiva) foi similar (27,4% e 36%, respectivamente), entretanto, resultados favoráveis em um ano (39,3% e 17,5%) foram significativamente maiores no grupo da CMI. A aspiração estereotáxica com uso de uroquinase aumentou expressivamente a taxa de resultados favoráveis em longo prazo para pacientes com leve a moderado rebaixamento do nível de consciência. Craniectomia descompressiva pode ser vantajosa na redução da mortalidade em pacientes com hemorragia intraventricular grave. Esse benefício pode ser atribuído a uma evacuação mais minuciosa do hematoma e drenagem ventricular mais apropriada, o que resulta em maior eficácia na redução da obstrução da circulação do líquido cerebrospinal. Entretanto, o desfecho favorável em pacientes com hemorragia intraventricular avaliado após um ano foi similar entre os dois grupos.

Um dos pontos cruciais da drenagem do hematoma pela CMI é se assegurar de que o sangue coagulado esteja completamente liquefeito, já que a maioria dos hematomas agudos estão em forma sólida ou semi-sólida e podem, dessa forma, bloquear o sistema de drenagem liquórica. Trombolíticos têm sido usados para dissolver coágulos e torná-los mais fáceis de serem aspirados ou drenados. Os pacientes no grupo da CMI receberam injeções de uroquinase dentro do hematoma, com apenas um caso de ressangramento, correspondendo a uma incidência de 1,2%. No grupo submetido à craniectomia descompressiva, 7% dos pacientes sofreram ressangramento, mesmo sem a utilização de trombolíticos. Isso implica que esta complicação não pode estar associada à utilização da uroquinase. Os resultados demonstraram que pacientes com HICE e volume de hematoma ≥ 30 ml

em núcleos da base, a CMI pode ser mais efetiva que a craniectomia descompressiva, alcançando uma maior taxa de independência funcional em um ano, ao passo de conseguir também menor mortalidade em pacientes menores de 60 anos com escore NIHSS < 15 ou volume de hematoma \leq 60 ml. Para pacientes com volume > 60 ml, coma profundo ou hemorragia intraventricular grave, foi observado resultados similares entre os grupos. Mais ensaios clínicos randomizados são necessários para distinguir os benefícios da CMI para HICE hipertensiva de localização profunda [7].

O estudo MISTIE avaliou também a utilização da CMI, porém, ao invés de usar a uroquinase, utilizou-se o trombolítico rt-PA. O grupo controle seguiu tratamento clínico de acordo com as orientações da American Heart Association para HICE. Foi verificado que nos grupos submetidos à aspiração do hematoma ou aspiração do hematoma associado à terapia trombolítica existe similar resposta na redução do volume da lesão sem diferenças no tamanho do edema perihematoma [8].

Uma meta-análise de 2013 obteve informações que sugeriram maior taxa de sucesso com realização de cirurgia até 8 horas do início do quadro, com hematomas entre 20-50 ml, pacientes com ECG de 9 ou mais, idade de 50-69 anos. Obsevou-se que quando ECG menor ou igual a oito, a cirurgia precoce não apresentou benefício. Isso sugere que uma vez que a ECG atinja tais valores, dano irreversível já ocorreu e a cirurgia não vai ter sucesso na recuperação do paciente [4].

7 PROGNÓSTICO

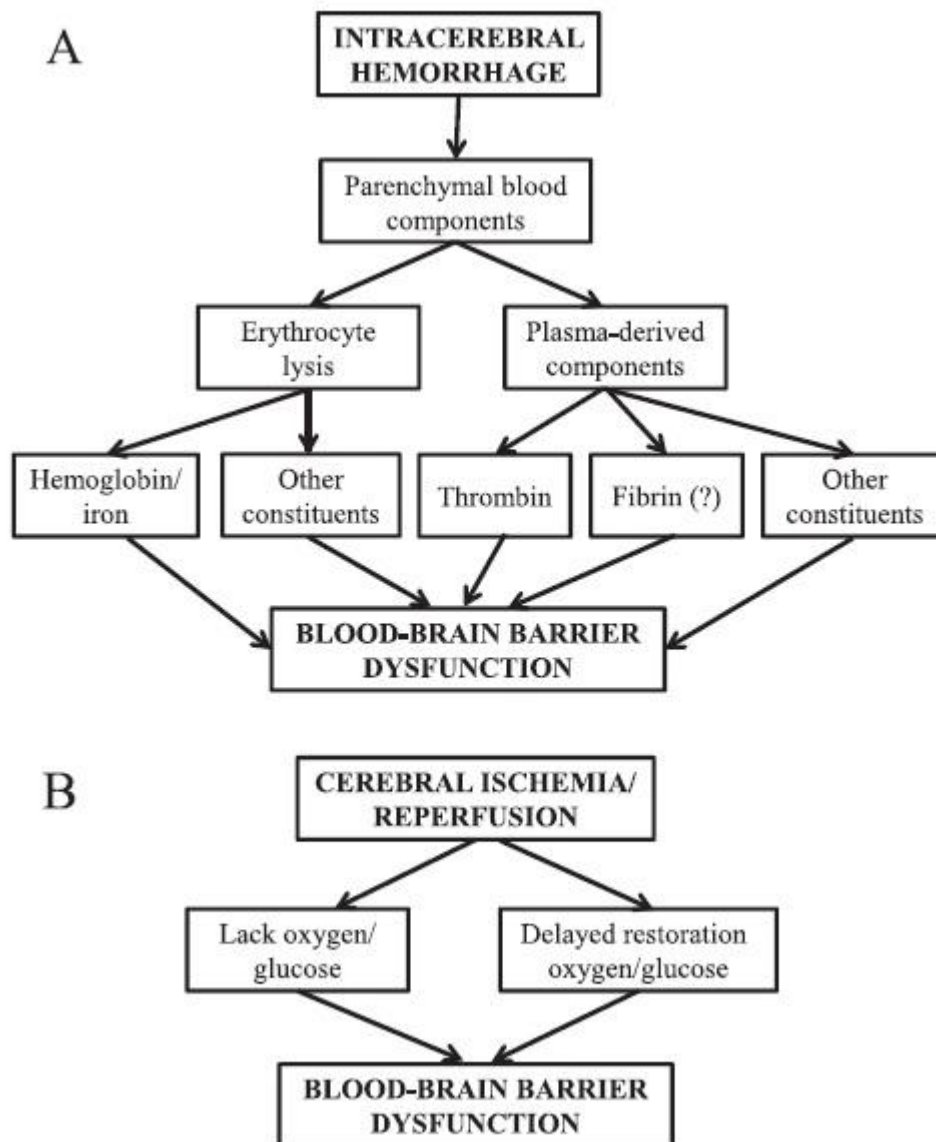
7.1 Fisiopatologia e parâmetros clínicos

Os eritrócitos presentes no hematoma sofrem lise liberando hemoglobina, que é degradada levando à deposição de ferro local [44]. A injeção intracerebral de eritrócitos lisados, hemoglobina e ferro são causa de disfunção da barreira hematoencefálica [45]. Apesar de existirem outras substâncias que contribuem para lesão cerebral, dados indicam que o edema induzido pela HICE pode ser reduzido pela administração de quelantes do ferro (deferroxamina) [46] ou um inibidor da heme oxigenase (zinco protoporfirina) [47]. Além disso, outras substâncias têm sido incriminadas na lesão cerebral, como radicais livres e bilirrubina indireta [1]. No momento, um ensaio clínico (iDEF Trial), previsto para ser concluído em 2018, randomizará cerca de 294 pacientes com HICE. Será testado o uso de deferroxamina por três dias consecutivos, avaliando-se o prognóstico funcional e cognitivo em relação ao grupo controle.

A micróglia está envolvida na fagocitose do coágulo, papel este estimulado por agonistas do receptor PPAR-gamma, como a pioglitazona [48]. Além disso, estes agonistas possuem outros efeitos como ação anti-inflamatória e antioxidante local na HICE. A partir destas premissas, foi proposto o estudo SHRINC, com objetivo de avaliar a segurança da pioglitazona na resolução do hematoma nos casos de hemorragia intracerebral [49].

Após a injúria cerebral inicial, existem lesões secundárias a serem evitadas que são implicadas em pior prognóstico. As principais complicações sistêmicas são anemia, sepse, hiponatremia, hipo ou hiperglicemia, hipóxia ou hipercapnia. Como causas intracranianas, citam-se volumosos hematomas, convulsões, hidrocefalia, infecções, lesões vasculares, vasoespasmo, hipertensão intracraniana e herniações. Aproximadamente 40% dos pacientes morrem dentro de um mês e não há perspectiva de tratamento que melhore este desfecho [36].

Figura 2 – Aspectos fisiopatológicos de disfunção da barreira hemato-encefálica



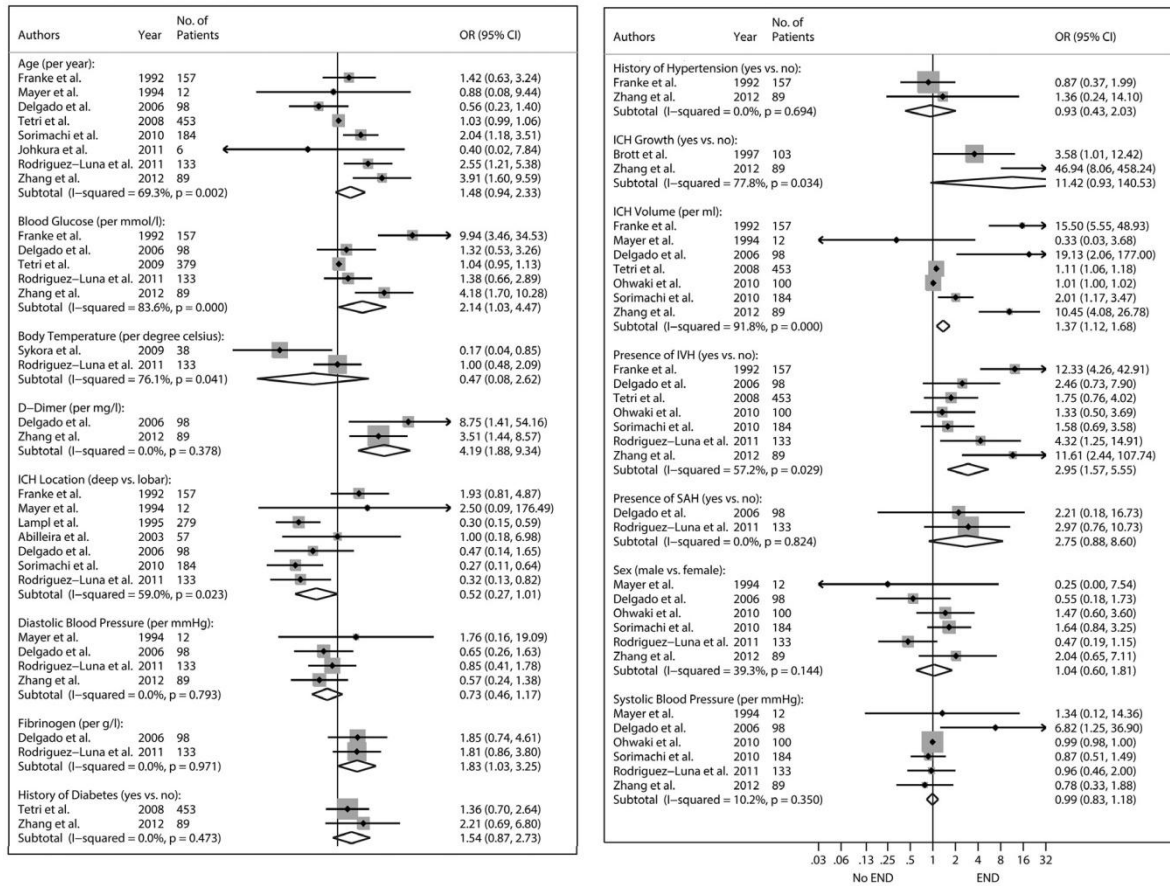
Fonte: Keep et al. Vascular disruption and blood–brain barrier dysfunction in intracerebral hemorrhage. *Fluids and Barriers of the CNS* 2014; 11:18.

Em um artigo de revisão, analisando trabalhos de 1966 a 2012, identificou-se 15 fatores prognósticos associados à deterioração neurológica precoce. Foram relatados: idade, sexo, glicemia, temperatura corporal, pressão arterial diastólica, pressão arterial sistólica, D-dímero, fibrinogênio, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, crescimento, localização e volume do hematoma e presença de hemorragia intraventricular ou subaracnoide. Todos estes parâmetros podem ser avaliados à admissão hospitalar, com exceção do crescimento do hematoma, que no estudo foi caracterizado como clinicamente significativo os incrementos acima de 33% do volume inicial [6].

Evidências sugerem que pode haver associação entre deterioração neurológica precoce e variações da glicemia, queda do fibrinogênio sérico, aumento do D-dímero, volume do hematoma e presença de hemorragia intraventricular [50]. Contudo, as alterações nesses parâmetros podem ser consequência de um quadro mais grave e não a causa deste [51]. O nexos causal entre volume do hematoma e hemorragia intraventricular com quadros mais graves parece ser mais evidente [52]. Esse estudo aponta que para cada mililitro a mais de hematoma à admissão hospitalar, a ODDS-RATIO para deterioração neurológica precoce aumenta em 37% [6]. Aqueles com hemorragia intraventricular estão quase três vezes mais propensos à deterioração neurológica dentro da primeira semana do que os pacientes sem esta complicação.

O crescimento do hematoma durante a fase aguda é provavelmente o fator de risco mais significativo para pior prognóstico neurológico [53]. Apesar disso, a magnitude da lesão inicial pela HICE à admissão é mais importante em prever o desfecho clínico do que a forma em que, mecanicamente, o hematoma evolui durante a internação do paciente [54]. Um dos fatores de risco classicamente propostos como causa de pior desfecho na HICE, como hipertensão arterial, acabou sendo desacreditado durante esta revisão. Praticamente todos os estudos que avaliaram a pressão arterial ou história de hipertensão não demonstraram associação [6].

Figura 3 - Fatores prognósticos em pacientes com hemorragia intracerebral



Fonte: Specogna AV, Turin TC, Patten SB, Hill MD (2014) Factors Associated with Early Deterioration after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 9(5): e96743.

Em outro estudo, mais fatores prognósticos foram observados, com uma visão mais específica para a balança entre a tendência trombogênica ou trombolítica dos pacientes. Para isso, considerou-se idade, sexo, Escala de Coma de Glasgow (ECG), fatores relacionados à trombogênese/trombólise propriamente ditos (PTTa, TAP, fibrinogênio, plasminogênio, antitrombina III, D-dímero, atividade de proteína C, fator V, VIII e X), TC de crânio e Escala de Resultados de Glasgow (ERG), pesquisados em todos os pacientes. Quando o escore da ERG ≥ 5 , considera-se bom desfecho clínico. Durante o estudo, a cada sinal de deterioração neurológica uma TC de crânio era realizada imediatamente. Foram correlacionadas alterações em cada um destes parâmetros acima com o crescimento ou não do hematoma. A pressão arterial dos pacientes foi monitorizada a cada 15 minutos e mantida abaixo de 160 mmHg (pressão arterial sistólica) utilizando-se nitroprussiato de sódio. Os pacientes foram separados em grupos A e B, sendo A os pacientes em que se observou expansão do hematoma $> 33\%$. No grupo A, 60% dos pacientes tiveram prognóstico ruim, contrapondo com 29,6% dos pacientes no grupo B. 80% dos pacientes do grupo A mostraram aumentos anormais de produtos de degradação de fibrina (PDF), comparados com 56% no grupo B. Grupo A também apresentou maiores quedas de antitrombina III, fator V, X. Plasminogênio, proteína C fator VIII não foram estatisticamente significantes [5].

Em revisão, nota-se que em 14-38% dos pacientes há aumento do hematoma em 24h [55]. Fatores implicados: admissão hospitalar muito precoce, etilismo pesado, formato irregular do hematoma e reduzido nível de consciência [56]. O valor de D-dímero é maior em pacientes com HICE do que na população hígida [57]. Nesse estudo, grupo A e B mostraram aumento, porém foi maior em A [5]. Isso pode refletir um cenário de maior propensão a fibrinólise, o que predispõe ao aumento do hematoma nestes pacientes. O mesmo pode-se dizer sobre os PDF. O aumento dos níveis de fibrinogênio está relacionado com a fase aguda da inflamação, servindo como indicador da extensão de lesão tecidual cerebral e prognóstico de áreas de infarto [58].

Um dos métodos para monitoração e estabelecimento do prognóstico em neurointensivismo é a oximetria tissular cerebral (PbtO₂), uma ferramenta mais sensível do que parâmetros utilizados como pressão de perfusão cerebral (PPC) e

pressão intracraniana (PIC) [37]. Níveis acima de 35mmHg estiveram relacionados com boa recuperação, 26-35mmHg moderada a grave disfunção e abaixo de 25mmHg péssimo prognóstico, em trabalho realizado com pacientes vítimas de traumatismo crânio-encefálico e hemorragia intracerebral [38].

Buscando um bom prognóstico funcional, deve-se fazer uma avaliação periódica das pupilas, ECG, controle da pressão arterial, glicemia, aporte nutricional, temperatura central, hidratação, eletrólitos, somados a parâmetros mais avançados específicos de terapia intensiva neurológica, como PIC, PPC, débito de drenagem ventricular externa, extração de CO₂, pressão tecidual de oxigênio cerebral e oximetria do sangue de bulbo jugular [39,40].

No estudo STICH II, as complicações mais observadas foram infecção respiratória, ressangramento, eventos cardíacos, deterioração neurológica – todos estes mais frequentes no grupo submetido a tratamento conservador. A complicação que esteve mais associada aos pacientes do grupo cirúrgico em relação ao clínico foi a presença de convulsões [3].

Ainda assim, mesmo após os conhecidos efeitos das substâncias presentes no sangue e em sua degradação, e dos efeitos mecânicos exercidos pelo hematoma, vários ensaios clínicos não conseguiram estabelecer um benefício definitivo em relação à remoção cirúrgica do coágulo, inclusive o estudo STICH II [3].

O estudo STICH II, publicado em 2013, acompanhou 601 pacientes de 78 centros em 27 países, sendo que 305 pacientes foram encaminhados à cirurgia precoce e 292 para tratamento conservador. Cerca de 98% das cirurgias correspondeu a craniotomia convencional. Dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico, 41% obteve desfecho favorável em seis meses, comparado com 38% dos pacientes em tratamento conservador. Cirurgia precoce apresentou um benefício absoluto de 3,7% e relativo de 9,7%. A mortalidade em seis meses foi de 18% no grupo cirúrgico e 24% no grupo conservador. Através da escala de Rankin, demonstrou-se bom desfecho em 47% dos pacientes operados e 44% dos pacientes em tratamento clínico. Não foi encontrada evidência significativa que suporte a hipótese de que cirurgia precoce em relação a tratamento clínico inicial (com posterior realização de

cirurgia, se necessário) melhore o desfecho em pacientes conscientes nos quais existe HICE de 10-100 ml e sem evidência de hemorragia intraventricular. A ausência de diferença significativa entre os dois grupos neste ensaio pode ser devido a mistura de pacientes; mais da metade eram completamente conscientes ou apenas confusos; tais pacientes poderiam talvez ser apenas observados e a cirurgia poderia ser aplicada apenas se houvesse deterioração neurológica. Além disso, pacientes com piores prognósticos se beneficiaram mais da cirurgia, enquanto aqueles com bom prognóstico não. Os resultados do STICH II confirmam que a cirurgia precoce não aumenta a mortalidade ou piora a funcionalidade do paciente em seis meses de acompanhamento, além de poder apresentar uma relevante vantagem na sobrevida para pacientes com HICE superficial e sem hemorragia intraventricular [3].

O sistema de escore spot sign captura as propriedades morfológicas e físicas do contraste iodado que reflete a concentração e volume de contraste extravasado [86]. Tentou-se determinar se o escore spot sign correlacionava-se com a taxa média de expansão do hematoma e se essa taxa predizia a mortalidade e desfecho clínico hospitalar na HICE [87]. Foram 367 pacientes avaliados, com realização de tomografia de crânio não contrastada, angiotomografia de crânio e seguimento com outra tomografia de crânio não contrastada após 48h. Expansão foi identificada em 53% dos pacientes. Pacientes que foram a óbito obtiveram uma taxa média de expansão calculada em 2.8ml/h, comparada com 0.2ml/h nos sobreviventes. O escore spot sign à admissão correlaciona-se com a taxa média de crescimento do hematoma. Essa taxa é eficaz em predizer a mortalidade na HICE. Dessa forma, apoia a hipótese que alto escore spot sign provavelmente reflita sangramento ativo na HICE. Uma rápida taxa de expansão pode resultar em lesão traumática local e fornece pouco tempo para o tecido cerebral se acomodar às mudanças de pressão e efeito de massa. A identificação precoce desses pacientes pode apontar um subgrupo de pacientes com maiores chances de se beneficiar de imediato tratamento clínico ou intervenção cirúrgica. A média inicial do volume do hematoma foi de 29 ml, e a média inicial do volume de hemorragia intraventricular foi 11 ml. Uma taxa média de expansão maior ou igual a 0.6 ml/h resultou em um risco 5.5 vezes maior de mortalidade, com 32% de sensibilidade e 92% de especificidade. A observação de que pacientes com uma alta taxa média de expansão do hematoma

também tiveram um maior volume de hematoma à admissão nos leva a interrogar se o aumento da mortalidade nesses pacientes reflete o tamanho inicial do hematoma ao invés do ritmo de crescimento deste. A ausência de spot sign obteve uma taxa média de expansão de 0.006 ml/h, enquanto um escore spot sign de 4 obteve uma média de 13.08 ml/h, esse achado apoia o proposto que o escore spot sign é um indicador de sangramento ativo [88].

Ambos os escores ICH e ICH-GS tem sido bem reconhecidos no mundo ocidental como valiosos preditores de prognóstico na HICE. O escore ICH-GS foi claramente superior ao ICH em prever prognóstico favorável em 6 e 12 meses de seguimento. O escore ICH é o mais comumente usado para prever a mortalidade em 30 dias assim como o desfecho funcional em curto e longo prazo [89, 90]. ICH-GS recebeu mais atenção, devido sua melhor acurácia em prever a mortalidade em 30 dias e durante a internação, bem como prognóstico favorável em 30 dias após HICE [91]. O modelo ICH-GS usa critérios mais detalhados para calcular o escore. Por exemplo, para demonstrar a diferença na complacência entre diferentes compartimentos intracranianos, o ICH-GS usa diferentes pontos de corte para o volume do hematoma, a depender de sua localização (supra ou infratentorial). Os pontos de corte para idade e ECG também foram redefinidos para uma representação mais fidedigna das alterações fisiopatológicas do envelhecimento e o declínio das funções neurológicas causado pela HICE. Comparado com o ICH, o ICH-GS possui uma melhor estratificação de vários fatores de risco em pacientes com HICE, portanto sendo capaz de prever o desfecho com maior acurácia.

6.2 Escores de prognóstico para crianças e adultos

O escore ICH pediátrico inclui alguns componentes como: volume do hematoma $>2-3.99\%$ do volume cerebral total (VCT) = 1 ponto, volume do hematoma = 4% VCT = 2 pontos; hidrocefalia aguda = 1 ponto; herniação = 1 ponto; e localização infratentorial = 1 ponto. O escore vai de 0-5. Um escore ICH = 2 prediz grave disfunção ou morte com sensibilidade de 90% e especificidade de 68%. A hemorragia intracerebral é o tipo mais comum de acidente vascular encefálico e é responsável por quase 50% dos casos na faixa etária pediátrica, enquanto em adultos compreende cerca de 12% dos casos [37]. As associações mais fortes com

o desfecho após HICE pediátrico são o componente intraparenquimatoso > 2% do VCT resultando em moderada disfunção e = 4% grave disfunção ou morte [92]. Outro preditor de desfecho ruim levantado tem sido alteração do estado mental dentro de 6 horas da admissão hospitalar [92].

O escore para adultos é compreendido da seguinte forma: ECG 3-4 = 2 pontos, 5-12 = 1 ponto, 13-15 = 0 pontos; volume do hematoma = 30 ml = 1 ponto, menor que 30 ml = 0 pontos; presença de hemorragia intraventricular = 1 ponto, localização infratentorial = 1 ponto; idade = 80 anos = 1 ponto, menor que 80 anos = 0 pontos [93].

Na infância, HICE com óbito é menos comum, às vezes tão raro quanto 5% em algumas coortes, assim, é de maior utilidade para uma escala de prognóstico avaliar o nível de comprometimento funcional [93].

Nesse estudo, foi demonstrado que ICH pediátrico = 2 tem sensibilidade para prever grave disfunção ou morte e = 1 moderada disfunção. No escore pediátrico, foi substituída hemorragia intraventricular por hidrocefalia, que também estava relacionado com desfecho desfavorável [93].

8 CONCLUSÃO

A HICE apresenta etiologias e mecanismos variados de agressão cerebral. A abordagem, seja cirúrgica ou clínica, certamente levará em conta estes aspectos. Para auxiliar o médico assistente a estratificar o risco e prever o desfecho neurológico de seus pacientes, vários parâmetros foram propostos e avaliados consistentemente na literatura. Destacou-se o impacto da hipertensão arterial sistêmica e seu controle na incidência de HICE. Apesar de a aferição da pressão arterial faz parte da rotina obrigatória de qualquer avaliação clínica, reputa-se à qualidade da atenção básica de um sistema de saúde a eficiência da cobertura desta patologia, desde o diagnóstico ao tratamento adequado. Este esforço certamente oportuniza a queda da incidência de doenças do aparelho circulatório, particularmente a HICE.

Ainda, pouco se conhece sobre a fisiopatologia da HICE. A partir de conceitos gerais sobre a presença de sangramento intracraniano e seu efeito na deteriorização neurológica, desenvolveram-se fatores prognósticos. Aponta-se a relevância da utilização de escores, como spot sign, Escala de Rankin modificada e Escala de Resultados de Glasgow, e, sobre prognóstico, há consenso de que o maior rebaixamento do nível de consciência, volume do hematoma, crescimento do hematoma e hemorragia intraventricular são os principais fatores responsabilizados por um desfecho desfavorável.

Com suporte nos fatores apresentados nesta revisão, é feita a escolha, com discussão e controvérsias, entre tratamento conservador ou cirúrgico. Esta escolha, de modo geral, tende a ser cirúrgica ao se deparar com hematomas maiores que 30 ml. A terapia cirúrgica ultraprecoce, em menos de 24h, demonstrou benefício em relação ao manejo mais tardio. Em caso de hemorragia lobar e superficial, com rebaixamento leve a moderado do nível de consciência, há benefício da craniectomia descompressiva. Já nas hemorragias profundas, de volume superior a 30 ml, destaca-se a aspiração estereotáxica, sem prejuízo e ainda com o possível benefício do uso de trombolíticos intra-hematoma.

Não há, ainda, algoritmos ou diretrizes que sustentem a abordagem da HICE em toda sua complexidade, do tratamento conservador ao cirúrgico. Os resultados com o tratamento clínico são pobres e as alternativas de tratamento cirúrgico, dentre elas a aspiração estereotáxica, cirurgia endoscópica e craniectomia descompressiva ainda deixam a ideia de que a busca pelo tratamento ideal não chegou ao fim. Pelo contrário, deve-se enxergar além dos sinais mais evidentes de hipertensão intracraniana e efeito mecânico do sangramento, e começar a buscar a modulação de outros fatores, como a presença, por exemplo, de radicais livres, bilirrubina indireta e ferro agindo como substâncias lesivas locais. A padronização do tratamento e sua adequação para cada situação é o objetivo do entendimento desta patologia e, para tanto, é necessário mais estudos e a conclusão de trabalhos já em andamento.

9 REFERÊNCIAS

- 1 - Keep et al. Vascular disruption and blood–brain barrier dysfunction in intracerebral hemorrhage. *Fluids and Barriers of the CNS* 2014; 11:18.
- 2 - Zheng et al. Minimally invasive surgery treatment for the patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (MISTICH): protocol of a multi-center randomized controlled trial. *BMC Neurology* 2014, 14:206.
- 3 - Mendelow et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 397–408.
- 4 - Gregson et al. Individual patient data subgroup meta-analysis of surgery for Spontaneous Supratentorial Intracerebral Haemorrhage. *Stroke*. 2012 June ; 43(6): 1496–1504.
- 5 - Tack Geun Cho et al. Relationship Between Systemic Thrombogenic or Thrombolytic Indices and Acute Increase of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2014 September;16(3):159-165.
- 6 - Specogna AV, Turin TC, Patten SB, Hill MD (2014) Factors Associated with Early Deterioration after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9(5): e96743.
- 7 - Wang et al. Can minimally invasive puncture and drainage for hypertensive spontaneous Basal Ganglia intracerebral hemorrhage improve patient outcome: a prospective non-randomized comparative study. *Military Medical Research* 2014, 1:10.
- 8 - W. Andrew Mould, B.A. et al. Minimally Invasive Surgery plus rt-PA for Intracerebral Hemorrhage Evacuation (MISTIE) Decreases Perihematomal Edema. *Stroke*. 2013 March ; 44(3): 627–634.

- 9 - Kirchoff DC, Monducci D, Alves LP, Okuda FAF, Takey AM, Kirchoff DFB - Hemorragia intracerebral espontânea: dificuldade diagnóstica entre sangramento neoplásico e hipertensivo. *J Bras Neurocirurg* 23 (3): 199-204, 2012.
- 10 - Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of H (2008) Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 371: 1513–1518.
- 11 - Hung CY¹, Wang KY² et AL. Resistant hypertension, patient characteristics, and risk of stroke. *PLoS One*. 2014 Aug 4;9(8):e104362.
- 12 - Sarafidis PA, Bakris GL (2008) Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 52: 1749–1757.
- 13 - Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish trial in old patients with hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354:1751–1756.
- 14 - Woo D¹, Haverbusch M. et al. Effect of untreated hypertension on hemorrhagic stroke. *Stroke*. 2004 Jul;35(7):1703-8. Epub 2004 May 20.
- 15 - Young, WL. Intracranial arteriovenous malformations: pathophysiology and hemodynamics (Chapter 6). In: Jafar, JJ.; Awad, IA.; Rosenwasser, RH., editors. *Vascular Malformations of the Central Nervous System*. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 95-126.
- 16 - Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet*. 2014; 383(9917):614–621. [PubMed: 24268105].

- 17 - Han PP, Ponce FA, Spetzler RF. Intention-to-treat analysis of Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm. *J Neurosurg*. 2003; 98(1):3–7. [PubMed: 12546345].
- 18 - Du R, Hashimoto T, Tihan T, Young WL, Perry VH, Lawton MT. Growth and regression of an arteriovenous malformation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia: case report. *J Neurosurg*. 2007; 106(3):470–477. [PubMed: 17367071].
- 19 - David T. Winkler et al. Spontaneous Hemorrhagic Stroke in a Mouse Model of Cerebral Amyloid Angiopathy. *The Journal of Neuroscience*, 1 March 2001, 21(5): 1619-1627.
- 20 - Masahito Yamada et al. Cerebral Amyloid Angiopathy: Emerging Concepts. *Journal of Stroke* 2015;17(1):17-30.
- 21 - Yamada M, Tsukagoshi H, Otomo E, Hayakawa M. Cerebral amyloid angiopathy in the aged. *J Neurol* 1987;234:371-376.
- 22 - Samarasekera N, Smith C, Al-Shahi Salman R. The association between cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:275-281.
- 23 - Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001;56:537-539.
- 24 - Greene GM, Godersky JC, Biller J, Hart MN, Adams HP Jr. Surgical experience with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1990;21:1545-1549.
- 25 - La Porte SL, Bollini SS, Lanz TA, Abdiche YN, Rusnak AS, Ho WH, et al. Structural basis of C-terminal β -amyloid peptide binding by the antibody ponezumab for the treatment of Alzheimer's disease. *J Mol Biol* 2012;421:525-536.

- 26 - Camm AJ et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J*. 2010 Oct; 31(19):2369-429.
- 27 - Tara Gomes et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ*. 2013 Feb 5; 185(2): E121–E127.
- 28 - Fihn SD¹, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med*. 1996 Jun 1;124(11):970-9.
- 29 - Connolly SJ, Ezekowitz MD. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
- 30 - Shah SV¹, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*. 2011 Jun 7;123(22):2562-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985655. Epub 2011 May 23.
- 31 - Kaku DA, Lowenstein DH. Emergence of recreational drug abuse as a major risk factor for stroke in young adults. *Ann Int Med* 1990;113:821-7.
- 32 - Levine SR, Brust JCM, Futrell N, Brass LM, Blake D, Fayad P, et al. A comparative study of cerebrovascular complications of cocaine: alkaloidal versus hydrochloride - a review. *Neurology* 1991;41:1173-7.
- 33 - Kibayashi K, Mastri AR, Hirsch CS. Cocaine induced intracerebral hemorrhage: Analysis of predisposing factors and mechanisms causing hemorrhagic strokes. *Hum Pathol*. 1995; 26: 659–663.
- 34 - Morrow PL, McQuillen JB. Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. *J Forensic Sci*. 1993; 38: 732–738.

35 - Sheryl Martin-Schild, MD; Karen C et al. Intracerebral Hemorrhage in Cocaine Users. *Stroke*. 2010; 41: 680-684.

36 - Jennett B, Bond M. assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-4.

37 - Broderick VG , Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. REPRINT: Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults: 2007 Update: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation*, 2007;116:e391-e413.

38 - Bullock R, Butcher SP, Chen MH, Kendall L, McCulloch J. Correlation of the extracellular glutamate concentration with extent of blood flow reduction after subdural hematoma in the rat. *J neurosurg* 1991;74:794-802.

39 - Stevens WJ. Multimodal Monitoring: Head Injury management Using SjvO2 and Licox. *J neuroscience Nursing* 2004;36:332-9.

40 - Nordstron CH. Assessment of critical thresholds for cerebral pressure by performing bedside monitoring of energy metabolism. *J Neurosurg Anest.* 2003;15:33-45.

41 - Flaherty ML: Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol* 2010, 30(5):565–572.

42 - Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T, Investigators FT: Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *New Engl J Med* 2008, 358(20):2127–2137.

- 43 - Hallevi H, Abraham AT, Barreto AD, Grotta JC, Savitz SI: The spot sign in intracerebral hemorrhage: the importance of looking for contrast extravasation. *Cerebrovasc Dis* 2010, 29(3):217–220.
- 44 - Keep RF, Hua Y, Xi G: Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Lancet Neurol* 2012, 11(8):720–731.
- 45 - Katsu M, Niizuma K, Yoshioka H, Okami N, Sakata H, Chan PH: Hemoglobin induced oxidative stress contributes to matrix metalloproteinase activation and blood–brain barrier dysfunction in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010, 30(12):1939–1950.
- 46 - Nakamura T, Keep RF, Hua Y, Schallert T, Hoff JT, Xi G: Deferoxamine induced attenuation of brain edema and neurological deficits in a rat model of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2004, 100 4):672–678.
- 47 - Gong Y, Tian H, Xi G, Keep RF, Hoff JT, Hua Y: Systemic zinc protoporphyrin administration reduces intracerebral hemorrhage-induced brain injury. *Acta Neurochir Suppl* 2006, 96:232–236.
- 48 - Wang J, Dore S: Inflammation after intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007, 27(5):894–908.
- 49 - Gonzales NR, Shah J, Sangha N, Sosa L, Martinez R, Shen L, Kasam M, Morales MM, Hossain MM, Barreto AD, Savitz SI, Lopez G, Misra V, Wu TC, El Khoury R, Sarraj A, Sahota P, Hicks W, Acosta I, Sline MR, Rahbar MH, Zhao X, Aronowski J, Grotta JC: Design of a prospective, dose-escalation study evaluating the Safety of Pioglitazone for Hematoma Resolution in Intracerebral Hemorrhage (SHRINC). *Int J Stroke* 2013, 8(5):388–396.
- 50 - Tan X, He J, Li L, Yang G, Liu H, et al. (2014) Early hyperglycaemia and the early-term death in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage: a meta-analysis. *Intern Med J* 44: 254–260.

- 51 - Castellanos M, Leira R, Tejada J, Gil-Peralta A, Davalos A, et al. (2005) Predictors of good outcome in medium to large spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhages. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 691–695.
- 52 - Hanley DF (2009) Intraventricular hemorrhage: severity factor and treatment target in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 40: 1533–1538.
- 53 - Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, et al. (2010) Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 41: 2108–2129.
- 54 - Bruce SS, Appelboom G, Piazza M, Hwang BY, Kellner C, et al. (2011) A Comparative Evaluation of Existing Grading Scales in Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care*.
- 55 - Fewel ME, Thompson BG Jr, Hoff JT. Spontaneous intracerebral hemorrhage: a review. *Neurosurg Focus*. 2003 Oct;15(4):E1.
- 56 - Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1998 Jun;29(6):1160-6.
- 57 - Delgado P, Alvarez-Sabín J, Abilleira S, Santamarina E, Purroy F, Arenillas JF, et al. Plasma D-dimer predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006 Jul;67(1):94-8.
- 58 - Margaglione M, Grandone E, Mancini FP, Di Minno G. Genetic modulation of plasma fibrinogen concentrations: possible importance of interleukin-6. *J Thromb Thrombolysis*. 1996;3(1):51-6.
- 59 - Rincon F, Mayer SA. Intracerebral hemorrhage: getting ready for effective treatments. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:59–64.

60 - Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G, et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg.* 1989;70:530–535.

61 - Deinsberger W, Lang C, Hornig C, Boeker DK. Stereotactic aspiration and fibrinolysis of spontaneous supratentorial intracerebral hematomas versus conservative treatment: a matched-pair study. *Zentralbl Neurochir.* 2003;64:145–150.

62 - Shih MM, Rogers JC, Skidmore ER, Irrgang JJ, Holm MB. Measuring stroke survivors' functional status independence: five perspectives. *Am J Occup Ther.* 2009;63:600–608.

63 - Xinyu Zhou et al. Minimally Invasive Surgery for Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke.* 2012;43:2923-2930.

64 - Sarnvivad P, Chumnanvej S. Outcome predictor of spontaneous intracerebral hemorrhage management: ten-year neurosurgical experience at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2011;94:1471–1475.

65 - Cho DY, Chen CC, Lee HC, Lee WY, Lin HL. Glasgow Coma Scale and hematoma volume as criteria for treatment of putaminal and thalamic intracerebral hemorrhage. *Surg Neurol.* 2008;70:628–633.

66- Zhou H, Zhang Y, Liu L, Han X, Tao Y, Tang Y, et al. A prospective controlled study: minimally invasive stereotactic puncture therapy versus conventional craniotomy in the treatment of acute intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol.* 2011;11:76.

67 - Wang WZ, Jiang B, Liu HM, Li D, Lu CZ, Zhao YD, et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke.* 2009;4:11–16.

68 - Cho DY, Chen CC, Lee WY, Lee HC, Ho LH: A new Modified Intracerebral Hemorrhage score for treatment decisions in basal ganglia hemorrhage—a randomized trial. *Crit Care Med* 2008, 36(7):2151–2156.

69 - Sykora M, Diedler J, Jüttler E, Steiner T, Zweckberger K, Hacke W, Unterberg A: Intensive care management of acute stroke: surgical treatment. *Int J Stroke* 2010, 5(3):170–177.

70 - Elliott J, Smith M: The acute management of intracerebral hemorrhage: a clinical review. *Anesth Analg* 2010, 110(5):1419–1427.

71 - Djurović BM, Tasić GM, Jovanović VT, Nikolić IM, Krunić-Protić RV, Radulović DV, Joković MB, Ilić RV: Neurosurgical treatment of spontaneous and traumatic intracerebral hematomas. *Acta Chir Iugosl* 2008, 55(2):123–127.

72 - Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH: STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005, 365(9457):387–397.

73 - Keirns CC, Goold SD: Patient-centered care and preference-sensitive decision making. *JAMA* 302:1805–1806, 2009.

74 - Pellegrino ED: Decisions to withdraw life-sustaining treatment: a moral algorithm. *JAMA* 283:1065–1067, 2000.

75 - Gries CJ, Curtis JR, Wall RJ, Engelberg RA: Family member satisfaction with end-of-life decision making in the ICU. *Chest* 133:704–712, 2008.

76 - Ainslie N, Beisecker AE: Changes in decisions by elderly persons based on treatment description. *Arch Intern Med* 154: 2225–2233, 1994.

77 - Foerch C, Lang JM, Krause J, Raabe A, Sitzer M, Seifert V, et al: Functional impairment, disability, and quality of life outcome after decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. *J Neurosurg* 101:248–254, 2004.

78 - Baron J: A decision analysis of consent. *Am J Bioeth* 6:46–52, 2006.

79 - Creutzfeldt CJ, Holloway RG: Treatment decisions after severe stroke: uncertainty and biases. *Stroke* 43:3405–3408, 2012.

80 - Mulley AG Jr, Eagle KA: What is inappropriate care? *JAMA* 260:540–541, 1988.

81 - Pellegrino ED, Thomasma DC: The anatomy of clinical judgments, in: *A Philosophical Basis of Medical Practice: Toward a Philosophy and Ethic of the Healing Professions*. New York: Oxford University Press, 1981, p 141.

82 - Maira G, Anile C, Colosimo C, Rossi GF: Surgical treatment of primary supratentorial intracerebral hemorrhage in stuporous and comatose patients. *Neurol Res* 24:54–60, 2002.

83 - Papo I, Janny P, Caruselli G, Colnet G, Luongo A: Intracranial pressure time course in primary intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 4:504–511, 1979.

84 - Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G: Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-touse predictor of 30-day mortality. *Stroke* 24:987–993, 1993.

85 - Michael L. Kelly et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage and the challenge of surgical decision making: a review. *Neurosurg Focus* 34 (5):E1, 2013.

86 - Javier M. Romero et al. Prospective Validation of the CT Angiography Spot Sign Score for Intracerebral HemorrhageStroke. 2013 November ; 44(11): 3097–3102.

87 - Javier M. Romero et al. Spot sign score predicts rapid bleeding in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Emerg Radiol.* 2012 June ; 19(3): 195–202.

88 - Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, Schaefer PW, Goldstein JN, Rosand J, Oleinik A, Lev MH, Gonzalez RG, Romero JM. Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk for hematoma expansion: the spot sign score. *Stroke.* 2009; 40:2994–3000.

89 - Patriota GC, Silva-Júnior JM, Barcellos AC, Silva Júnior JB, Toledo DO et al. (2009) Determining ICH Score: can we go beyond? *Arq Neuro Psiquiatr* 67: 605-608.

90 - Clarke JL, Johnston SC, Farrant M, Bernstein R, Tong D et al. (2004) External validation of the ICH score. *Neurocrit Care* 1: 53-60.

91 - Hwang BY, Appelboom G, Kellner CP, Carpenter AM, Kellner MA et al. (2010) Clinical grading scales in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 13: 141-151.

92 - Beslow LA, Licht DJ, Smith SE, Storm PB, Heuer GG, Zimmerman RA, et al. Predictors of outcome in childhood intracerebral hemorrhage: A prospective consecutive cohort study. *Stroke.* 2010; 41:313–318.

93 - Lauren A Beslow, MD MSCE et al. The Pediatric Intracerebral Hemorrhage Score: A Simple Grading Scale for Intracerebral Hemorrhage in Children. *Stroke.* 2014 January ; 45(1): 66–70.