

## **Agradecimentos**

Este espaço é dedicado àqueles que deram a sua contribuição para que este artigo fosse realizado. A todos eles deixo aqui o meu agradecimento sincero.

Em primeiro lugar, agradeço ao Dr. Gustavo Cordeiro pelos conhecimentos transmitidos, pelo tempo dispensado e pela motivação demonstrada. Foi extremamente prestável em todas as ocasiões, orientando-me no melhor caminho.

Em segundo lugar, agradeço ao meu colega João Eduardo Casalta Lopes por me ter ajudado na obtenção de alguns artigos, pelo apoio nas horas de maior cansaço e pela forma como se mostrou sempre disponível.

Em terceiro lugar, é com grande amor e amizade que agradeço à minha família, pela força e coragem transmitidas e pelo apoio incondicional.

Para finalizar, uma palavra especial aos meus amigos que nunca me deixaram ser vencida pelo cansaço e que me incentivaram ao longo de todo este processo.

## Índice

<b>Agradecimentos .....</b>	<b>1</b>
<b>Glossário. ....</b>	<b>4</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>5</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>8</b>
<b>1. Introdução.....</b>	<b>10</b>
1.1. Epidemiologia do AVC .....	10
1.2. Enfarte “maligno” da artéria cerebral média - definição e clínica.....	10
1.3. Fisiopatologia do enfarte cerebral.....	11
1.4. Terapêutica médica.....	13
1.5. Terapêutica cirúrgica – hemicraniectomia descompressiva.....	14
1.6. Preditores de enfarte “maligno”.....	16
1.7. Escalas de avaliação de <i>outcome</i> funcional.....	17
1.8. Modelos animais.....	18
1.9. Casuística dos Hospitais da Universidade de Coimbra.....	19
<b>2. Objectivos e Métodos.....</b>	<b>20</b>
<b>3. Desenvolvimento.....</b>	<b>21</b>
3.1. Desenho dos estudos de nível A.....	22
3.1.1. Objectivos primário e secundário.....	22
3.1.2. Critérios clínicos de inclusão/exclusão.....	23
3.1.3 Critérios imagiológicos de inclusão.....	25
3.1.4. A técnica cirúrgica.....	25

3.2. Diferenças nas características-base dos doentes incluídos nos estudos de nível A.....	25
3.3. Análise de resultados dos estudos analisados.....	27
3.3.1. Mortalidade.....	27
3.3.2. <i>Outcome</i> funcional.....	28
3.4. Análise dos resultados em função das variáveis.....	29
3.4.1. Idade.....	29
3.4.2. Tempo de intervenção cirúrgica.....	30
3.4.3. Diferenças relativas à dominância hemisférica.....	33
3.5. Outras variáveis.....	33
3.5.1. Sintomas depressivos.....	33
3.5.2. Complicações pós-cirúrgicas.....	34
3.6. Limitações dos estudos analisados.....	35
3.7. Guidelines da <i>European Stroke Organisation</i> .....	37
<b>4. Conclusões/Discussão.....</b>	<b>38</b>
4.1. Conclusões.....	38
4.2. Questões em aberto.....	39
4.3. Propostas de estudos clínicos.....	40
<b>Bibliografia.....</b>	<b>41</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>48</b>

## Glossário

ACM = artéria cerebral média

ARR = Absolute Risk Reduction (redução do risco absoluto)

AVC = Acidente Vascular Cerebral

AVDs = Actividades da Vida Diária

BI = Índice de Barthel

Ca<sup>2+</sup> = íão cálcio

CBF = cerebral blood flow (fluxo sanguíneo cerebral)

DWI = imagem ponderada em difusão

GCS = Glasgow Coma Scale (escala de coma de Glasgow)

GOS = Glasgow Outcome Scale (escala de *outcome* de Glasgow)

K<sup>+</sup> = íão potássio

LCR = líquido cefalo-raquídeo

MADRS = Montgomery and Asberg depression rating scale

MRC = Medical Research Council scale (escala do MRC)

mRS = modified Rankin Scale (escala de Rankin modificada)

Na<sup>+</sup> = íão sódio

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale

NNT = Number Needed to Treat (número necessário para tratar)

RM = ressonância magnética

SF-36 = Medical Outcomes Study 36-item short-form health survey

SIS = Stroke Impact Scale

TC = tomografia computadorizada

UCI = Unidade de Cuidados Intensivos

## **Resumo**

### Introdução

O enfarte por oclusão da artéria carótida interna ou artéria cerebral média é uma condição ameaçadora de vida e ocorre em 10 a 15% dos doentes com Acidente Vascular Cerebral isquêmico. Devido à sua extensão e aparecimento de edema cerebral secundário não é rara a ocorrência de herniação sub-falciforme e transtentorial com elevação da pressão intracraniana nos 2 a 5 dias após o início dos sintomas deficitários. Subsequentemente, há uma rápida deterioração neurológica, levando a coma e morte em até 80% dos casos, apesar de terapêutica médica intensiva. A hemicraniectomia descompressiva surge como uma possível terapêutica alternativa eficaz nestes casos. É realizada com o intuito de prevenir a espiral mortífera do enfarte “maligno” da artéria cerebral média, restaurando o fluxo comprometido na área de penumbra e territórios vasculares adjacentes, normalizando a pressão intracraniana e reposicionando na linha média o tronco cerebral e diencéfalo.

### Objectivos e Métodos

Realização de um trabalho de revisão para avaliar o potencial benefício da abordagem cirúrgica, através de hemicraniectomia descompressiva, no tratamento de doentes com enfarte “maligno” da artéria cerebral média. Os resultados foram analisados em função das variáveis idade, tempo de intervenção cirúrgico e dominância hemisférica.

Procedeu-se à pesquisa no PubMed dos artigos que versam os tópicos «enfarte maligno da artéria cerebral média», «hemicraniectomia» e «cirurgia descompressiva» no período compreendido entre 1998 e 2009. Os estudos foram estratificados em função do rigor

metodológico em nível A (prospectivos, multicêntricos, randomizados e controlados) e nível B (os restantes).

### Desenvolvimento

Dos 22 artigos analisados, 4 foram classificados de nível A, correspondentes à apresentação dos resultados dos ensaios DECIMAL, DESTINY e HAMLET e à *pooled analysis* efectuada a partir desses três.

A publicação do HAMLET fez-se acompanhar de uma meta-análise actualizada que incluiu os doentes entretanto recrutados.

Os resultados destes estudos evidenciam uma redução significativa da mortalidade quando a cirurgia descompressiva é realizada nas primeiras 48 horas em doentes com menos de 60 anos (redução de risco absoluto de 50%), sem aumento do número de doentes severamente incapacitados.

Nestas condições, o número necessário para tratar é de 6 para prevenir um *outcome* desfavorável, 2 para prevenir compromisso funcional grave ou morte e 2 para prevenir um desfecho fatal.

Apesar da diminuição da mortalidade (redução de risco absoluto de 38%), não há evidência de benefício no *outcome* funcional quando a cirurgia é realizada até 99 horas após o início do AVC.

A dominância hemisférica não é uma variável que afecte significativamente o prognóstico.

Conclusões

Os estudos sugerem que a cirurgia descompressiva deve ser considerada em doentes até aos 60 anos que apresentem deterioração neurológica e realizada nas primeiras 48 horas após a instalação dos sintomas.

**Palavras-chave:** hemicraniectomia; cirurgia descompressiva; enfarte maligno; artéria cerebral média.

## **Abstract**

### Background

Internal carotid or middle cerebral artery occlusion is a life-threatening condition and is found in 10 to 15% of all stroke patients. Due to its extension and the development of secondary brain edema, the occurrence of subfalcine or transtentorial herniation with elevated intracranial pressure 2 to 5 days after symptoms onset is not rare. As such, there is a rapid neurologic deterioration leading to coma and death in up to 80% of cases, despite of the best medical intensive care. Decompressive hemicraniectomy appears as an effective alternative therapy applicable in these cases. It is done with the intention to prevent the death spiral of “malignant” middle cerebral artery infarction, restoring compromised flow in the penumbra and adjacent vascular territories, normalizing intracranial pressure and the midline position of the brain stem and diencephalon.

### Purpose and methods

Literature review about the potencial benefit of the surgical approach by decompressive hemicraniectomy, in the treatment of patients with “malignant” middle cerebral artery infarction. The results were analyzed according to age, surgical timing and hemispherical dominance in terms of mortality and functional outcome.

The used method was a PubMed search of literature using the keywords “malignant middle cerebral artery infarction”, “hemicraniectomy” and “decompressive surgery” in the period between 1998 and 2009. The studies were stratified according to methodologic criteria in level A (prospective, randomized and multicentric) and B (the others).



## Results

Of the 22 articles analyzed, 4 fulfilled the criteria for level A: the results of the clinical trials DECIMAL, DESTINY and HAMLET and the pooled analysis based on those three studies.

HAMLET publication was accompanied by an updated meta-analysis that included the patients that were recruited meanwhile.

The results of these studies reveal a significant reduction in the mortality rate when decompressive surgery is done within 48 hours of stroke onset, in patients younger than 60 years (absolute risk reduction of 50%), without an increase in the number of patients with severe disability.

In this conditions, the number needed to treat to prevent poor outcome is 6, to prevent severe disability or death is 2 and to prevent death is 2.

Despite the reduction in the mortality rate (absolute risk reduction of 38%), there is no evidence of the benefit in terms of functional outcome when surgery is performed until 99 hours after stroke onset.

The hemisphere infarcted is not a variable that affects prognosis significantly.

## Conclusions

The studies analyzed suggest that decompressive surgery should be considered in patients up to 60 years of age, who present with clinical deterioration within the first 48 hours after symptom onset.

**Key words:** hemicraniectomy; decompressive surgery; malignant infarction; middle cerebral artery

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. Epidemiologia do AVC**

A doença cerebrovascular é a terceira causa de morte a nível mundial e a causa mais frequente de invalidez. Cerca de 80% destes casos correspondem a AVC isquémicos [31], a patologia cerebral aguda mais comum assim como a causa mais prevalente de morte envolvendo o cérebro [35].

O enfarte por oclusão da artéria carótida interna ou artéria cerebral média é uma condição ameaçadora de vida e ocorre em 10-15% de todos os doentes vítimas de AVC isquémico [6, 15].

### **1.2. Enfarte “maligno” da artéria cerebral média – definição e clínica**

O enfarte “maligno” da artéria cerebral média é definido como uma lesão isquémica envolvendo pelo menos dois terços do território irrigado por esta artéria [14]. Afecta sobretudo adultos jovens [33, 6]. Estes doentes apresentam-se com um quadro clínico grave de enfarte hemisférico, que se caracteriza por hemiplegia, hemianópsia, hemianestesia e hemi-inatensão (quando há envolvimento do hemisfério não dominante), afasia (quando há envolvimento do hemisfério dominante), desvios ocular e da cabeça ipsilaterais ao enfarte e progressiva deterioração do estado de consciência. O desenvolvimento de midríase unilateral indica herniação transtentorial e ocorre em 2 a 4 dias após o início dos sintomas deficitários [38, 33, 18, 14, 6]. O edema cerebral leva a herniação sub-falciforme e transtentorial com elevação da pressão intra-craniana e redução da perfusão na área de penumbra [48, 45].

### 1.3. Fisiopatologia do enfarte cerebral

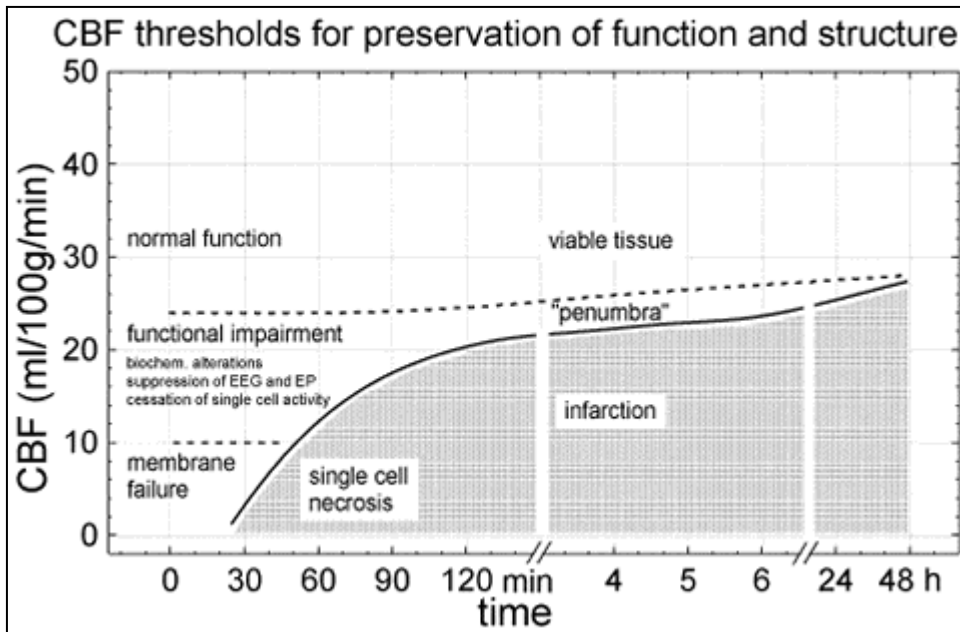


Figura 1 – Combinação dos efeitos do CBF residual e da duração da isquémia na reversibilidade da disfunção neuronal durante a isquémia cerebral

No enfarte cerebral, várias cascatas fisiopatológicas ocorrem em sequência (e em paralelo). Quando o fluxo sanguíneo cerebral (CBF) é reduzido para valores inferiores a 10 mL/100 g de cérebro/minuto, a falta de oxigénio inibe o metabolismo mitocondrial e activa o ineficaz metabolismo anaeróbio de glucose (Figura 1). Este facto produz um aumento local de produção de lactato conduzindo à diminuição do pH e conseqüente acidose intra- e extracelular. As funções dependentes de energia das membranas celulares que mantêm a homeostase iónica ficam progressivamente comprometidas;  $K^+$  sai das células para o espaço extracelular,  $Na^+$  e água entram nas células (edema citotóxico) e  $Ca^{2+}$  também entra nas células (onde provoca insuficiência mitocondrial e compromete a capacidade das membranas intracelulares de controlar os fluxos iónicos subsequentes, levando a citotoxicidade).

O efluxo rápido de  $K^+$  e influxo de  $Ca^{2+}$  representam um colapso generalizado da função membranar. Este grau de isquémia representa o limiar para a “perda de homeostase iónica celular”.

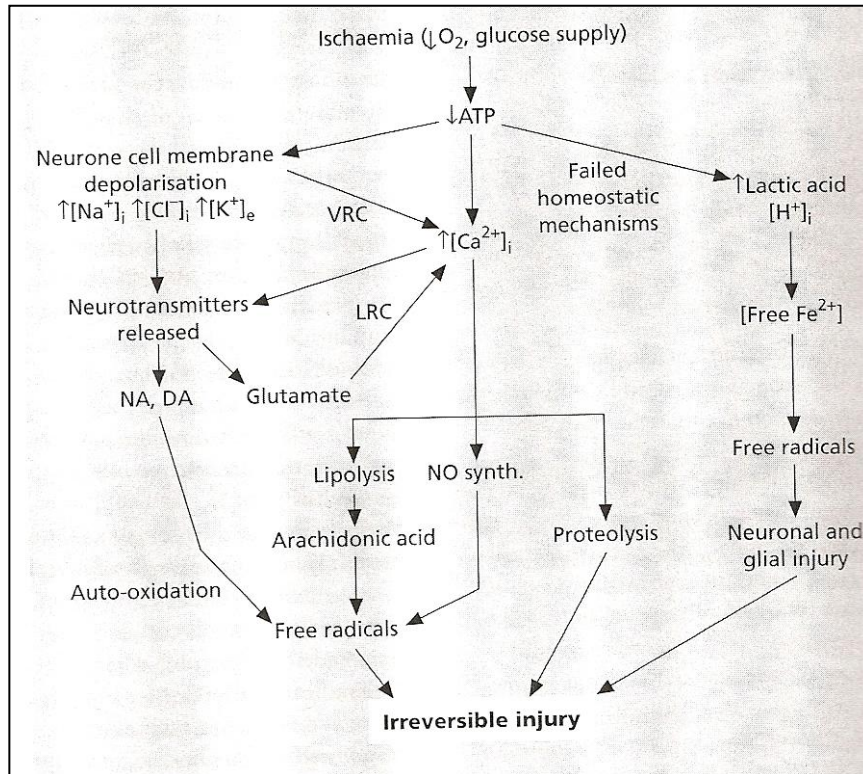


Figura 2 – Mecanismos potenciais da lesão isquêmica cerebral [47]

Além do grau de isquémia, a sua duração também determina se os limiares são ultrapassados. Com reduções prolongadas do CBF abaixo de 10mL/100g/min, os mecanismos de transporte celular e sistemas neurotransmissores falham, havendo libertação de neurotransmissores potencialmente tóxicos (como L-glutamato) e de radicais livres de oxigénio e formam-se peróxidos lipídicos, potenciando a lesão celular (Figura 2). Os neurónios libertam, entre outros, o factor activador de plaquetas (PAF) que tem propriedades neurotóxicas. A isquémia cerebral não causa apenas perda de função neuronal mas também edema cerebral. Alguns minutos após o início da isquémia, ocorre edema cerebral citotóxico como resultado

de lesão da membrana celular e do compromisso das bombas dependentes de ATP, permitindo a acumulação intracelular de água. A barreira hemato-encefálica permanece intacta (de acordo com TC e estudos com isótopos) e as *tight junctions* endoteliais são mantidas. A substância cinzenta tende a ser mais afectada que a branca e a aparência do edema citotóxico na TC é de hipodensidade bem circunscrita envolvendo o córtex e o subcórtex. Após vários dias de isquémia, o compromisso da barreira hemato-encefálica conduz a edema cerebral vasogénico assim que os constituintes do plasma entram no espaço extracelular cerebral. A substância branca tende a ser mais afectada que a cinzenta. A aparência na TC do edema vasogénico inclui as características projecções em dedo de luva de baixa densidade que acompanham caracteristicamente os tumores cerebrais.

Os efeitos do edema cerebral resultam num compromisso ainda maior do fluxo sanguíneo (por aumentar a pressão no espaço extravascular, causando congestão vascular e, por vezes, transformação hemorrágica) e a formação de efeito de massa, e, eventualmente, herniação cerebral. O principal perigo da herniação é a possibilidade de iniciar complicações vasculares e obstructivas que agravam a lesão expansiva original, por compressão de vasos importantes e tecidos, causando isquémia cerebral, congestão e edema que, por sua vez, intensifica o processo expansivo. Além disso, a herniação cerebral pode comprimir o aqueduto e espaço subaracnóide e, portanto, interferir na circulação do LCR, levando a hidrocefalo e pressão intracraniana aumentada [47].

### **1.4. Terapêutica médica**

Em consequência desta rápida deterioração neurológica, pode ocorrer coma e morte em até 80% dos casos, apesar de terapêutica médica intensiva [19, 2].

A terapêutica médica que tem sido preconizada inclui a vigilância constante do estado neurológico do doente em Unidade de AVC [34], monitorização contínua dos parâmetros vitais, elevação da cabeceira a 30°, osmoterapia, hipotermia, barbitúricos e ventilação assistida [38, 2, 18, 14, 30].

### **1.5. Terapêutica cirúrgica - hemicraniectomia descompressiva**

São conhecidas as limitações da terapêutica médica em condições nas quais ocorre elevação da pressão intracraniana em resultado do efeito de massa produzido pela lesão e edema sobre as estruturas adjacentes. Neste contexto, a abordagem cirúrgica, através de hemicraniectomia descompressiva, de doentes com enfarte “maligno” da artéria cerebral média surge como uma terapêutica alternativa potencialmente eficaz.

Esta técnica cirúrgica foi realizada pela primeira vez em 1905 por Cushing e, desde a década de 50, foi mais frequentemente descrita no contexto terapêutico do enfarte cerebral «ocupando espaço» [18, 26, 15]. O seu fundamento teórico é a de prevenção da espiral mortífera do enfarte “maligno” da artéria cerebral média, normalizando a pressão intra-craniana, restaurando o fluxo comprometido da área de penumbra e territórios vasculares adjacentes e reposicionando na linha média o tronco cerebral e diencéfalo [26, 48, 30, 15]. O procedimento envolve a remoção, ipsilateralmente ao enfarte, de um retalho ósseo tão grande quanto possível (cerca de 14 cm longitudinalmente e estendendo-se 1 a 2 cm lateralmente à sutura sagital medial para o pavimento da fossa craneana média ao nível da sutura coronal), incluindo os ossos temporal, frontal e parietal, seguido de abertura da dura para permitir a adequada herniação cerebral para o exterior (Figuras 3 e 4). Num segundo tempo operatório, é realizada duroplastia [18, 29].

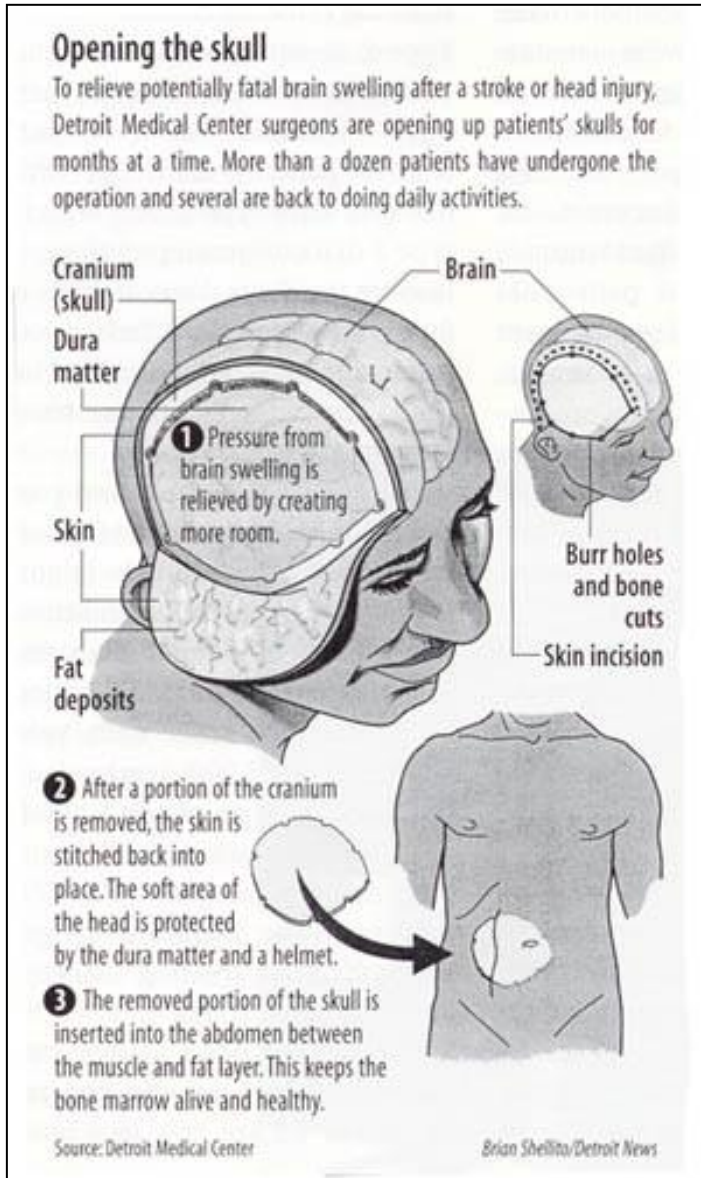


Figura 3 – Técnica cirúrgica da hemicraniectomia descompressiva

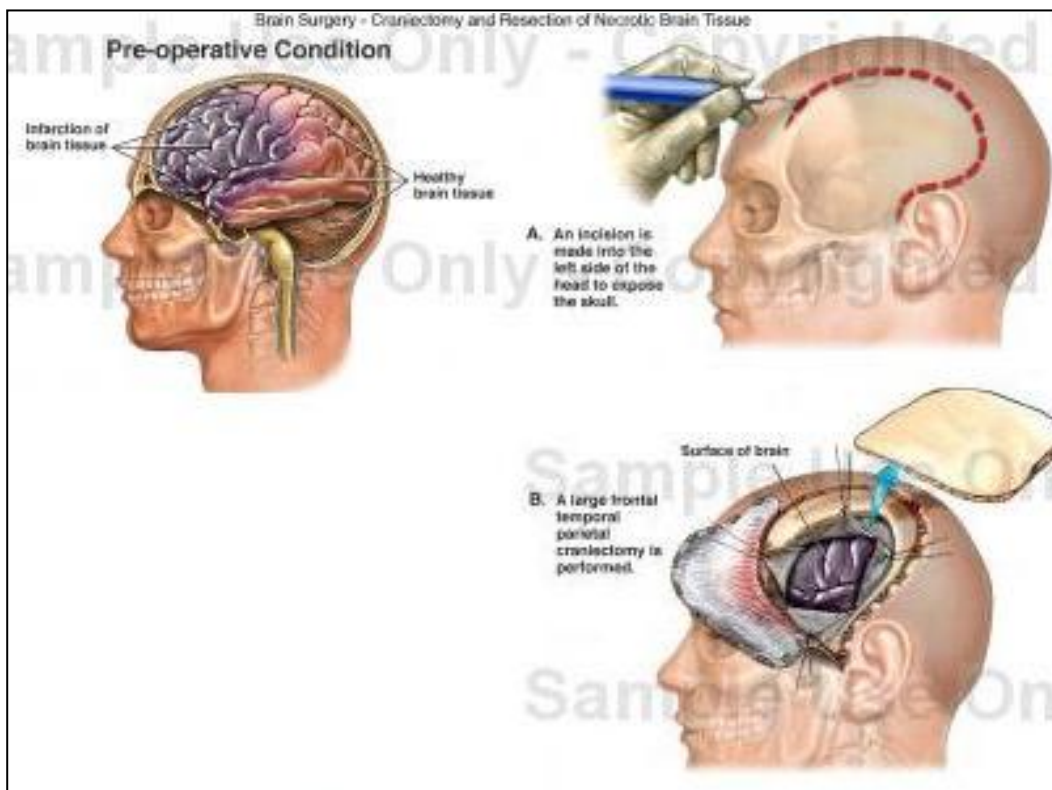


Figura 4 – Técnica cirúrgica da hemicraniectomia descompressiva

## **1.6. Preditores de enfarte “maligno”**

Uma questão-chave na avaliação dos candidatos a cirurgia é a existência de preditores clínicos e/ou imagiológicos de enfarte maligno da ACM. O seu estabelecimento permitiria seleccionar os potenciais candidatos a descompressão cirúrgica antes da previsível deterioração clínica [7].

O síndrome de edema “maligno” da artéria cerebral é apenas observado em enfartes extensos, frequentemente resultante da oclusão da artéria carótida interna associada a uma deficiente circulação colateral [3]. Alguns estudos demonstraram que a presença de hipodensidade cerebral em mais de 50% do território da artéria cerebral média na TC inicial está relacionada com uma maior morbi-mortalidade (fatal em 85% dos casos; especificidade 94% e sensibilidade 61%) [38, 7, 42], o que parece ser indicador de deficiente circulação colateral (estudada mediante angiografia) no hemisfério enfartado [7]. O estudo da circulação colateral do território enfartado e a informação proveniente do Doppler transcraniano poderia seleccionar doentes que não necessitam de intervenção cirúrgica [7]. Um volume de enfarte superior a 240cm<sup>3</sup> parece ser preditivo de enfarte “maligno” com uma sensibilidade de 76,4% [32].

Usualmente, os doentes com enfarte “maligno” são jovens (menos de 50 anos), presumivelmente porque a atrofia cerebral que se desenvolve com a idade providencia espaço para a expansão do cérebro [3]. Estes doentes também possuem um sistema ventricular de menor tamanho e uma resposta possivelmente aumentada ao enfarte sob a forma de edema cerebral, o que também justifica a sua menor tolerância ao excesso de volume encefálico [7].



Apesar destes estudos, ainda não existe evidência da existência de critérios clínicos e/ou imagiológicos que isoladamente ou em conjunto se constituam preditores de enfarte “maligno”.

### 1.7. Escalas de avaliação de *outcome* funcional

O *outcome* funcional após AVC pode ser avaliado através de variadas escalas. As mais utilizadas internacionalmente são a Escala modificada de Rankin (mRS) [Anexo 1], o NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) [Anexo 2] e o Índice de Barthel (BI) [Anexo 3]. Também se podem utilizar a Escala de Glasgow de coma (GCS), a avaliação das actividades da vida diária (AVDs) e a Escala de Outcome de Glasgow (GOS).

Diversas escalas avaliam os sintomas depressivos em doentes com distúrbios físicos incapacitantes. Uma das mais utilizadas pela comunidade científica é a MADRS (*Montgomery and Asberg depression rating scale*) [Anexo 4].

Do mesmo modo, para avaliação da qualidade de vida uma das escalas de referência é a SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-item short-form health survey*) [Anexo 5].

Não existe unanimidade no que constitui um *outcome* desfavorável. Na maioria dos ensaios clínicos na área do AVC, uma pontuação na mRS  $\leq 2$  é considerado favorável. Devido à gravidade dos enfartes em análise, um bom *outcome* foi definido como um valor da mRS  $\leq 3$ .

Genericamente, um doente com score de 3 na mRS, por oposição ao 4, apresenta marcha autónoma.

### 1.8. Modelos animais

Estudos realizados em animais concluíram que a cirurgia descompressiva reduz a mortalidade [16, 11, 13, 49] com um bom *score* neurológico nos sobreviventes [16, 9, 8, 13, 49, 45], quando realizada precocemente em casos de oclusão da artéria cerebral média. Demonstrou-se, nestes ensaios, que havia uma diminuição do volume da lesão [16, 11, 9, 8, 13, 49, 45] e uma melhor perfusão do córtex, mas não dos gânglios da base, sugerindo que esta melhoria se deve à circulação colateral leptomeníngea [11, 8].

A cirurgia tardia também levou a uma diminuição da mortalidade com um bom *score* neurológico nos sobreviventes [16, 13, 49]. Demonstrou-se, nestes casos, uma diminuição do volume da lesão [16, 13, 21, 49], uma redução do desvio da linha média, uma melhor perfusão do tecido peri-enfarte ipsilateral, mas não do território da artéria ocluída ou do hemisfério contra-lateral e, na avaliação histológica, lesão irreversível de todo o território da artéria cerebral média [21]. Concluiu-se que a cirurgia tardia previne lesão adicional em animais já severamente afectados [21].

A cirurgia precoce mostrou-se mais eficaz que a tardia em termos de *outcome* a curto-prazo, mas não houve diferenças significativas a longo-prazo [49].

Os resultados em relação ao tempo de intervenção cirúrgico não se podem replicar directamente em humanos pelo facto de nestes o edema atingir o pico entre o 2º e 5º dias, ao passo que nos ratos isto acontece nas primeiras 24 a 48 horas [16]. Além disso, o ratio volume cerebral-volume craneano é diferente de ratos para humanos e a qualidade dos colaterais leptomeníngeos também difere substancialmente [16].

Ainda em estudos em animais, comparando a hemicraniectomia descompressiva e a reperfusão, demonstrou-se que quando esta ocorre precocemente o *outcome* é potencialmente mais favorável do que no grupo submetido a cirurgia [11]. A reperfusão tardia não mostrou benefícios em relação à cirurgia [13]. Apesar destes resultados, a cirurgia não envolve o risco de hemorragia da terapêutica trombolítica [11]. Enquanto que a reperfusão promove uma melhoria homogênea da perfusão do córtex e dos gânglios da base, a hemicraniectomia melhora a perfusão apenas das áreas corticais expostas [10]. A combinação destes dois tratamentos não se revelou benéfica [11, 13].

A combinação da hemicraniectomia descompressiva com hipotermia revelou benefícios adicionais na redução do volume da lesão e no *outcome* neurológico 24 horas após oclusão da artéria cerebral média [9, 24].

### **1.9. Casuística dos Hospitais da Universidade de Coimbra**

Nos Hospitais da Universidade de Coimbra, no período entre 1/01/2002 e 31/12/2008, foram submetidos a hemicraniectomia descompressiva sete doentes com enfarte “maligno” da artéria cerebral média. Estes doentes tinham idades compreendidas entre os 37 e os 67 anos (média 47.4). Dois doentes tinham envolvimento do território da artéria cerebral média esquerda e cinco da direita. A cirurgia decorreu entre as 24 e as 36 horas após o início do evento isquémico em três doentes, entre as 36 e 48 horas num, entre as 48 e as 72 horas noutra e após as 72 horas em dois. Três doentes (42.86%) faleceram na primeira semana em consequência da lesão primária. Um doente teve infecção local depois da cranioplastia e veio a falecer. Após um ano, um doente tinha mRS de 1, outro de 3 e outro de 4. A força muscular melhorou de grau 0 (MRC) [Anexo 6] para grau 3 num doente e para grau 4 noutra, mantendo-se estável no último [4].

## 2. OBJECTIVOS E MÉTODOS

Revisão dos artigos publicados entre 1998 e 2009 sobre a abordagem cirúrgica, através de hemicraniectomia descompressiva, no tratamento de doentes com enfarte “maligno” da artéria cerebral média.

Os resultados foram analisados em termos de mortalidade e *outcome* funcional e em função das variáveis idade, tempo de intervenção cirúrgica e dominância hemisférica.

Procedeu-se à pesquisa no PubMed dos artigos publicados em língua inglesa, espanhola e portuguesa, no período atrás descrito, versando os tópicos «enfarte maligno da artéria cerebral média», «hemicraniectomia» e «cirurgia descompressiva». Foram procuradas referências adicionais na bibliografia de todos os artigos identificados; este método foi repetido até não serem encontrados mais estudos.

Os estudos foram estratificados em função da evidência clínica em nível A (correspondente à classe I da classificação de evidência, ou seja, ensaios clínicos controlados, aleatorizados e prospectivos, com poder adequado e avaliação em ocultação do resultado numa população representativa ou revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados e prospectivos com poder adequado e com avaliação em ocultação do resultado em populações representativas) e nível B (os restantes).

### 3. DESENVOLVIMENTO

Dos 22 artigos analisados, 4 foram classificados de nível A, correspondentes à apresentação dos resultados dos ensaios DECIMAL [43], DESTINY [25] e HAMLET [20] e à *pooled analysis* efectuada a partir desses três por Vahedi *et al* [42] em 2007.

Pontualmente, poderão ser abordados os resultados de outros estudos, classificados em nível B, que se consideraram de menor relevância por apresentarem, de um modo geral, importantes limitações metodológicas.

Aquando da realização da *pooled analysis*, o estudo HAMLET ainda estava a decorrer. Nesse momento, 14 doentes integravam o grupo cirúrgico e 9 doentes faziam parte do grupo submetido a tratamento médico conservador. Em Abril de 2009, os resultados deste ensaio clínico foram publicados, com um total de 32 doentes no grupo cirúrgico e 32 doentes no não-cirúrgico. Na mesma publicação, foi apresentada uma meta-análise actualizada conjugando os resultados dos doentes incluídos na *pooled analysis* acima referida com aqueles entretanto recrutados.

O estudo DESTINY começou a randomizar doentes em Fevereiro de 2004 e terminou em Outubro de 2005. Recrutou 32 doentes (17 no grupo cirúrgico e 15 no grupo não-cirúrgico) e foi precocemente suspenso porque os resultados da *pooled analysis* entretanto publicada foram claramente favoráveis à terapêutica cirúrgica.

O DECIMAL iniciou a inclusão de doentes em Dezembro de 2001 e terminou em Novembro de 2005. Foram incluídos 38 doentes, 20 no braço cirúrgico e 18 no médico. Este estudo foi terminado precocemente por decisão do Comité de monitorização devido à baixa taxa de recrutamento de doentes e pela grande diferença na mortalidade entre os dois grupos.

O estudo HAMLET decorreu de Novembro de 2002 a Outubro de 2007.

### 3.1. Desenho dos estudos de nível A

#### 3.1.1 Objectivos primário e secundário

O objectivo primário no estudo DESTINY era a mortalidade aos 30 dias e o *outcome* aos 6 meses, dicotomizado para uma pontuação na mRS  $\leq 3$  e 4-6. O objectivo secundário era o *outcome* aos 6 meses, dicotomizado para mRS  $\leq 4$  e 5-6.

O DECIMAL apresentava como objectivo primário a avaliação do *outcome* funcional favorável aos 6 meses, definido como mRS  $\leq 3$ . O objectivo secundário era a taxa de mortalidade, *outcome* favorável definido como mRS  $\leq 3$  ou BI  $> 85$  aos 12 meses, NIHSS e qualidade de vida avaliada pela SIS aos 12 meses.

O HAMLET teve como objectivo primário a avaliação do *outcome* aos 12 meses, com dicotomia para mRS  $\leq 3$  e 4-6. O objectivo secundário era a avaliação do *outcome* dicotomizado para mRS  $\leq 4$  e 5-6, taxa de mortalidade, BI, sintomas depressivos e qualidade de vida.

Na *pooled analysis*, o objectivo primário era a avaliação do *outcome* aos 12 meses, dicotomizado para uma pontuação na mRS  $\leq 4$  e 5-6. O objectivo secundário era a avaliação da mRS  $\leq 3$  ou 4-6 e taxa de mortalidade aos 12 meses.

Os estudos DESTINY, DECIMAL e HAMLET consideraram que uma pontuação na mRS  $\leq 3$  correspondia a um *outcome* favorável. Tanto a *pooled analysis* como a análise *post-hoc* realizada aquando do término do estudo HAMLET consideraram que *outcome* favorável correspondia a uma pontuação na mRS  $\leq 4$ .

### 3.1.2. Critérios clínicos de inclusão/exclusão

Em anexo, é possível consultar os critérios de inclusão e de exclusão destes quatro estudos [Anexos 7, 8, 9 e 10]. Analisando-os, podemos identificar algumas diferenças.

#### a) Idade

O DESTINY e o HAMLET incluíram doentes com idades compreendidas entre os 18 e os 60 anos. O DECIMAL incluiu doentes entre os 18 e os 55 anos de idade. Vahedi *et al* [42] realizaram a *pooled analysis* com base em doentes com idade inferior ou igual a 60 anos.

#### b) Limite inferior da pontuação na NIHSS

O limite inferior da pontuação na NIHSS utilizado nos critérios de inclusão variou nos diferentes estudos. No estudo DESTINY foram incluídos doentes com um valor de NIHSS >18 para lesões do hemisfério não dominante e >20 para lesões do hemisfério dominante e com deterioração do estado de consciência (*score*  $\geq 1$  no item 1a). No estudo DECIMAL, os critérios para admissão no ensaio incluíam doentes com um valor da NIHSS  $\geq 16$  e  $\geq 1$  para o item 1a. No HAMLET os critérios obrigavam a uma pontuação mínima na NIHSS de 16 para lesões do lado direito ou 21 para lesões do lado esquerdo. A deterioração do nível de consciência foi avaliada com a GCS.

**c) Tempo de intervenção cirúrgico**

O tempo de intervenção cirúrgico é outro parâmetro no qual não houve uniformidade. Os doentes admitidos no estudo DESTINY foram randomizados, de acordo com os critérios, entre as 12 e as 30h após o início dos sintomas, sendo que o tempo máximo admitido entre a randomização e a cirurgia era de 6 horas. No estudo DECIMAL foram incluídos doentes com clínica de enfarte “maligno” da ACM com menos de 24 horas de evolução (tempo máximo admitido entre a randomização e cirurgia idêntico ao estudo anterior). No HAMLET foram incluídos doentes com diagnóstico de AVC isquémico agudo no território da ACM com instalação há menos de 96 horas no momento da randomização. Uma vez que o tempo máximo aceite entre a randomização e a cirurgia era de 3 horas, este ensaio permitia um intervalo de 99 horas entre o início dos sintomas e o tratamento.

**d) Lateralidade/ dominância para a linguagem**

Nos critérios de inclusão do DESTINY, fez-se uma distinção entre os enfartes do lado dominante e do não-dominante para a linguagem. Já no estudo HAMLET, a distinção fez-se entre as lesões do hemisfério esquerdo e direito. Esta diferença pode introduzir um *viés* nos resultados se forem recrutados doentes com afasia cruzada.

**e) Doentes submetidos a fibrinólise**

O estudo DECIMAL excluiu doentes tratados com agente fibrinolítico. No HAMLET, doentes submetidos a fibrinólise podiam ser randomizados mas apenas mais de 12 horas após a conclusão da perfusão desse fármaco. O DESTINY é omissos em relação a este critério.



### **3.1.3. Critérios imagiológicos de inclusão**

O estudo DESTINY incluiu doentes com enfarte de pelo menos 2/3 do território da ACM. No HAMLET, além do critério anterior, os exames de imagem deveriam evidenciar a presença de edema cerebral produzindo efeito de massa. No estudo DECIMAL foram incluídos doentes que apresentassem sinais imagiológicos de enfarte em mais de 50% do território da ACM e um volume de enfarte  $>145 \text{ cm}^3$  em DWI .

### **3.1.4. A técnica cirúrgica**

Apesar de no ensaio DECIMAL a técnica cirúrgica preconizada não se apresentar descrita de forma pormenorizada, admite-se que seja semelhante nos 3 ensaios.

## **3.2. Diferenças nas características-base dos doentes incluídos nos estudos de nível A**

### **a) Idade**

Apesar de o critério etário não ter sido idêntico entre os estudos DESTINY e DECIMAL, a idade média no grupo cirúrgico nos dois estudos foi sobreponível ( $43.2 \pm 9.7$  e  $43.5 \pm 9.7$ , respectivamente).

No entanto, no estudo DESTINY houve uma certa diferença, em termos de idade, entre os grupos cirúrgico e não-cirúrgico ( $43.2 \pm 9.7$  e  $46.1 \pm 8.4$ , respectivamente). O mesmo não aconteceu no estudo DECIMAL, no qual a média de idades do grupo cirúrgico foi de  $43.5 \pm 9.7$  e do não-cirúrgico foi de  $43.3 \pm 7.1$ .

No estudo HAMLET, a média de idades foi de  $50.0 \pm 8.3$  para o grupo cirúrgico e 50% destes doentes tinham entre 51 e 60 anos. No grupo não cirúrgico a média de idades foi de  $47.4 \pm 9.8$  e 31% tinham entre 51 e 60 anos.

**b) Pontuação na NIHSS no momento da randomização**

No estudo DESTINY, a média do valor da NIHSS à entrada revelou uma certa diferença entre os grupos cirúrgico e não-cirúrgico (21 e 24, respectivamente). Nos estudos DECIMAL e HAMLET a diferença destas médias foi de apenas 1 ponto, sendo de  $22.5 \pm 5.4$  e  $23.4 \pm 6.2$  no DECIMAL e 23 e 24 no HAMLET, respectivamente no grupo cirúrgico e no grupo não-cirúrgico.

**c) Tempo de intervenção cirúrgico**

No estudo DESTINY, a média de tempo entre a instalação dos sintomas e a cirurgia foi de  $24.4 \pm 6.9$  horas (máximo foi de 36.0 horas). No DECIMAL, a média foi de  $20.5 \pm 8.3$  horas, com um máximo de 43 horas.

Ou seja, tanto no estudo DESTINY como no DECIMAL a média de tempo entre a instalação dos sintomas e a cirurgia foi inferior a 25 horas.

No HAMLET, a média foi de 41 horas (máximo de 50 horas). Apenas 11 (34%) doentes submetidos a cirurgia descompressiva apresentavam sintomas há mais de 48 horas.

### 3.3. Análise de resultados dos estudos analisados

#### 3.3.1. Mortalidade

Os três principais estudos de nível A aqui analisados, bem como a *pooled analysis* efectuada a partir destes, concluíram pelo benefício inequívoco da cirurgia descompressiva em doentes com enfarte “maligno” da ACM.

Este último demonstrou que, após hemicraniectomia descompressiva, a probabilidade de sobreviver aumenta de 28% para cerca de 80% (redução do risco absoluto de 50%) quando realizada nas primeiras 48 horas em doentes com menos de 60 anos. O NNT para prevenir um desfecho fatal foi de 2.

No estudo HAMLET que, como já sublinhado, incluiu doentes até 99 horas após o início do AVC, a terapêutica cirúrgica resultou numa redução do risco absoluto de 38%.

Na meta-análise actualizada apresentada nesta publicação o NNT para prevenir a morte foi de 2.

De entre os estudos menos valorizados, Gupta R *et al* [18] também concluíram que a cirurgia diminuiu significativamente a taxa de mortalidade. Apenas um estudo [15] concluiu pela ausência de diferença estatisticamente significativa entre a mortalidade dos doentes submetidos a cirurgia e os submetidos a terapêutica médica intensiva. Este resultado foi associado ao facto de, neste estudo, se ter realizado cirurgia tardiamente em doentes com rápida evolução de sinais clínicos de herniação cerebral e menor tecido cerebral viável.

### 3.3.2. *Outcome* funcional

No estudo DESTINY, o *outcome* funcional aos 6 e aos 12 meses teve resultados idênticos. O grupo de doentes submetidos a cirurgia descompressiva revelou melhores resultados que aqueles sujeitos a terapêutica médica intensiva. No grupo cirúrgico não se observou aumento da taxa de doentes com incapacidade severa (mRS=5).

No estudo DECIMAL, o *outcome* funcional aos 6 e aos 12 meses, medido pela mRS, mostrou diferenças significativas, sendo que o grupo cirúrgico apresentou melhores resultados. O *outcome* funcional medido pelo BI aos 12 meses revelou-se melhor no grupo cirúrgico mas sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A avaliação através do NIHSS aos 12 meses não mostrou diferenças entre os dois braços do estudo. Concluiu-se que devido ao efeito da hemicraniectomia na sobrevivência, um maior número de doentes sobrevive com incapacidade moderadamente severa (mRS=4).

A *pooled analysis* realizada por Vahedi *et al* [42] concluiu por um benefício estatisticamente significativo em termos de *outcome* funcional favorável (mRS $\leq$ 4) aos 12 meses a favor da cirurgia descompressiva. Esta terapêutica resultou numa redução de mortalidade sem aumentar o número dos sobreviventes severamente incapacitados (mRS de 5). Salienta-se ainda que a probabilidade de sobreviver com uma mRS $\leq$ 3 duplica e com um mRS de 4 aumenta mais de 10 vezes.

O *Number Needed to Treat* (NNT) para prevenir um valor da mRS de 5 ou 6 foi de 2 e para prevenir um valor da mRS de 4 a 6 foi de 4.

O estudo HAMLET concluiu que existe uma ligeira menor probabilidade de mau *outcome* funcional após cirurgia, mas sem diferença estatisticamente significativa. Concluiu ainda que

a redução na taxa de mortalidade se faz à custa de um aumento do número de doentes com mRS de 4 e 5.

Uma análise *post hoc* revelou uma tendência para melhoria, quando o *outcome* não favorável é definido por uma mRS de 5 ou 6.

A meta-análise actualizada publicada conjuntamente com o estudo HAMLET mostrou que, quando a cirurgia é realizada nas primeiras 48 horas, o NNT para prevenir uma mRS de 4 a 6 é de 6, com um NNT de 2 para prevenir incapacidade severa ou morte (mRS = 5-6).

Apesar de o NNT para prevenir um valor da mRS de 4 a 6 ser maior que o publicado na *pooled analysis*, estes resultados ainda são considerados favoráveis.

### **3.4. Análise dos resultados em função das variáveis**

#### **3.4.1. Idade**

No estudo DECIMAL, os doentes mais jovens foram associados a um melhor *outcome* aos 6 meses (avaliado através da mRS) no grupo cirúrgico mas não no grupo submetido a terapêutica médica convencional.

No estudo HAMLET, foi registada uma tendência para um maior benefício da cirurgia em doentes com idades compreendidas entre os 51 e os 60 anos, em comparação com doentes com idade inferior a 51 anos.

Vahedi *et al* [42] concluíram que a cirurgia é benéfica, tendo como medida uma pontuação na mRS  $\leq 4$  aos 12 meses, tanto para doentes com menos de 50 como para aqueles com idade compreendida entre 50 e 60 anos.

Numa revisão de 13 estudos não-controlados envolvendo 138 doentes [18], a idade revelou-se a única variável estatisticamente significativa com impacto nos resultados em termos de mortalidade e *outcome* funcional. Idade superior a 50 anos foi um preditor de mau prognóstico funcional após cirurgia descompressiva.

No mesmo sentido, vários outros estudos [46, 28, 33, 48, 41, 6] apontaram a idade como a única variável com significado estatístico nos resultados em termos de mortalidade e *outcome* funcional. Apesar das limitações metodológicas e dos diferentes critérios etários utilizados nestes estudos, o maior benefício foi obtido nos doentes mais jovens.

Em síntese, os estudos demonstram que a idade é uma variável independente com impacto significativo nos resultados, em termos de mortalidade e *outcome* funcional, em doentes com enfarte “maligno” da ACM submetidos a cirurgia descompressiva. Há evidência clínica de benefício em doentes intervencionados até aos 60 anos.

### **3.4.2. Tempo de intervenção cirúrgica**

Como anteriormente sublinhado, tanto o estudo DESTINY como o DECIMAL, apenas randomizaram doentes com instalação dos sintomas há menos de 48 horas. Vahedi *et al* [42] realizaram a *pooled analysis* com idêntica janela terapêutica.

Contudo, tanto no estudo DESTINY como no DECIMAL a média de tempo entre a instalação dos sintomas e a cirurgia foi inferior a 25 horas ( $24.4 \pm 6.9$  e  $20.5 \pm 8.3$  horas, respectivamente).

Vahedi *et al* [42] demonstraram um claro benefício da cirurgia, em termos de sobrevivência e *outcome* funcional (quer para mRS <3 como para mRS <4 aos 12 meses), quando esta é realizada nos primeiros dois dias após a instalação dos sintomas.

Ao contrário dos estudos DESTINY e DECIMAL, o ensaio clínico HAMLET randomizou doentes até 96 horas após o início dos sintomas deficitários. O intervalo médio desde a instalação dos sintomas até à randomização foi de 41 horas no grupo cirúrgico e de 45 no não cirúrgico. Onze (34%) doentes submetidos a cirurgia apresentavam sintomas há mais de 48 horas, comparativamente com catorze (44%) dos doentes sujeitos a terapêutica médica conservadora. Este estudo concluiu que os doentes que foram randomizados nas primeiras 48 horas após a instalação dos sintomas tiveram um benefício significativo com a descompressão cirúrgica de acordo com a classificação utilizada de *outcome* (*outcome* desfavorável correspondente a mRS 5 ou 6). Depois das 48 horas e até ao quarto dia, não foi evidenciado qualquer benefício do tratamento cirúrgico em qualquer das medidas de *outcome*.

No entanto, sublinha-se que este estudo apenas randomizou 11 doentes no braço cirúrgico após as 48 horas.

Em função da reduzida dimensão desta amostra, não foi efectuada a análise dos resultados discriminados para os doentes randomizados até ao 3º e 4º dias após o início dos sintomas.

As conclusões mais relevantes deste estudo foram as seguintes:

- a descompressão cirúrgica, quando efectuada nas primeiras 96 horas após o início dos sintomas em doentes até 60 anos com enfarte “maligno” da ACM, resulta numa redução da mortalidade (ARR 38%);
- a descompressão cirúrgica, quando efectuada nas primeiras 96 horas após o início dos sintomas em doentes até 60 anos com enfarte “maligno” da ACM, não demonstrou benefício na obtenção de um *outcome* funcional favorável (*outcome* favorável correspondente a um mRS  $\leq 3$ ) em relação ao tratamento médico;
- a descompressão cirúrgica, quando efectuada nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas em doentes até 60 anos com enfarte “maligno” da ACM resulta numa redução da

mortalidade e do *outcome* funcional desfavorável (*outcome* desfavorável correspondente a um  $mRS \geq 4$ ).

Não obstante, na *pooled analysis* foi registada uma tendência para um maior benefício da hemicraniectomia descompressiva nas primeiras 48 horas do que a registada no estudo HAMLET: menos doentes no grupo cirúrgico tinham uma  $mRS \geq 4$  (AAR 23%),  $mRS \geq 5$  (ARR 51%) ou faleceram (AAR 50%).

Dos estudos de nível B destacamos a revisão realizada por Gupta R *et al* [18] na qual não se encontraram diferenças estatisticamente significativas em termos de *outcome* funcional nos doentes submetidos a cirurgia antes ou após as 48 horas de instalação de sintomas.

Outros ensaios menos valorizados [38, 14, 6] demonstraram uma redução na taxa de mortalidade e um melhor *outcome* funcional nos doentes submetidos a cirurgia precocemente (ainda que a definição de precoce variasse entre eles). A diferença em relação aos doentes operados mais tardiamente não se revelou significativa em termos estatísticos.

Resumindo, em relação ao tempo de intervenção cirúrgico, os estudos sugerem que a cirurgia efectuada nas primeiras 48 horas se traduz num melhor *outcome* funcional e numa menor taxa de mortalidade. Não parecem existir diferenças no resultado em doentes submetidos a cirurgia no primeiro ou no segundo dia.

Após as primeiras 48 horas e até ao quarto dia, apesar da redução na mortalidade, a cirurgia descompressiva não resulta numa redução do número de doentes com *outcome* funcional desfavorável (definido como  $mRS$  de 5 ou 6) em relação ao tratamento conservador. Não se conhecem estudos que diferenciem o resultado vital e funcional para o terceiro e quarto dias.



### **3.4.3. Diferenças relativas à dominância hemisférica**

Os estudos DECIMAL e HAMLET demonstraram não existir diferença significativa no *outcome* funcional, avaliado pela mRS aos 12 meses de follow-up, entre os sobreviventes dos dois grupos.

Vahedi *et al* [42] concluíram que a cirurgia é benéfica, tendo como medida de referência uma mRS  $\leq 4$  aos 12 meses, nos doentes com afasia.

Gupta R *et al* [18] chegaram à mesma conclusão.

Em relação aos estudos menos valorizados nesta revisão, não se demonstraram diferenças significativas na mortalidade [6] nem no *outcome* funcional [46], nos dois grupos descritos anteriormente.

Alguns trabalhos [33, 26, 48, 1] avaliaram a melhoria do defeito de linguagem em doentes com enfarte do hemisfério dominante submetidos a cirurgia descompressiva. Todos eles demonstraram uma melhoria significativa da afasia inicial. Foi sugerido que quanto pior a afasia inicial, menor a melhoria, mostrando esta relação diferença estatisticamente significativa [26]. Idade jovem no momento do AVC e cirurgia descompressiva precoce foram identificados como os principais preditores de recuperação da afasia [26].

## **3.5. Outras variáveis**

### **3.5.1. Sintomas depressivos**

Dos estudos de nível A, apenas o ensaio HAMLET avaliou o humor dos doentes aos 12 meses recorrendo à MADRS. Neste estudo, 78% dos doentes no grupo cirúrgico e 58% no não-cirúrgico apresentavam sintomas depressivos. Concluíram que a severidade dos sintomas

depressivos está relacionada com a dimensão do enfarte daí a sua elevada incidência nos sobreviventes.

Três dos ensaios clínicos menos valorizados também recolheram este tipo de dados. Fandino *et al* [14] demonstraram que 21% dos sobreviventes apresentavam uma depressão reactiva. Vahedi *et al* [41] concluíram que 20% dos sobreviventes desenvolveram um síndrome depressivo major e descreveram uma tentativa de suicídio na esposa de um destes. Walz *et al* [46] observaram que, durante o *follow-up*, 50% dos doentes se encontrava ligeiramente deprimido, 8% moderadamente deprimido e 42% não apresentavam distúrbios do humor.

Nos estudos DESTINY e HAMLET foi perguntado aos doentes e seus familiares se repetiriam a cirurgia descompressiva se colocados de novo na mesma situação. Responderam afirmativamente 100% dos questionados no DESTINY e todos excepto um no HAMLET.

Gupta R *et al* [18] realizaram a mesma pergunta, tendo obtido 70% de respostas afirmativas.

Num dos estudos menos valorizados nesta revisão [28], 78% dos doentes repetiriam a cirurgia descompressiva se colocados de novo na mesma situação.

### **3.5.2. Complicações pós-cirúrgicas**

Dois estudos clínicos de nível B registaram as complicações pós-cirúrgicas [44, 14].

No estudo apresentado por Fandino *et al.* [14], a incidência global de complicações foi de 25%, tendo 17,8% dos doentes apresentado infecções pós-operatórias (meningites, abscesso epidural, abscesso cerebral), 7,1% hematomas pós-operatórios (epi e subdurais) e 17,8% hidrocefalos comunicantes.

Wagner *et al* [44] descreveram uma incidência de 28,4% de lesões isquémicas pós-operatórias e 41,6% de lesões hemorrágicas parenquimatosas. Concluíram que quanto menor a dimensão do retalho da hemicraniectomia, maior a taxa de lesões hemorrágicas, tendo a diferença registada sido estatisticamente significativa.

### **3.6. Limitações dos estudos analisados**

O número de doentes com enfarte “maligno” da ACM representa uma percentagem reduzida de todos os doentes com AVC isquémico. Desse modo, qualquer estudo que tenha por objectivo avaliar a intervenção terapêutica nesta entidade exige uma participação multicêntrica.

Foi essa a estratégia adoptada pelos autores dos estudos DESTINY, DECIMAL e HAMLET.

No entanto, apesar de classificados em nível A, estes estudos também apresentam algumas limitações metodológicas.

Como na maioria dos ensaios cirúrgicos, a natureza do tratamento sob estudo dificulta uma avaliação cega do *outcome* funcional. Apesar dos vieses de observador não poderem ser excluídos, em dois ensaios foram utilizadas formas de ocultação. No DESTINY, envolveu-se o crânio de todos os doentes com ligaduras, não se conseguindo distinguir à inspecção quais os doentes do grupo cirúrgico e quais os do grupo não-cirúrgico e no HAMLET, a avaliação da mRS foi feita por três neurologistas que não sabiam qual o grupo a que pertenciam os doentes, com base numa narrativa standardizada realizada por uma enfermeira independente que não foi sujeita a qualquer tipo de técnica de ocultação e que visitou os doentes e seus familiares.

Por outro lado, em nenhum dos três estudos acima mencionados se faz referência à certificação internacional nas escalas NIHSS e mRS por parte dos médicos avaliadores.

Ao contrário do HAMLET, os protocolos dos ensaios DESTINY e DECIMAL estabeleceram claramente quais os doentes do grupo não-cirúrgico que deveriam ser sujeitos a intubação e ventilação mecânica. No DECIMAL 100% dos doentes sujeitos a hemicraniectomia descompressiva foram ventilados mecanicamente (*vs* 61% dos doentes do grupo não-cirúrgico). No HAMLET, 84% dos doentes do grupo cirúrgico foram ventilados mecanicamente (apenas 16% dos doentes do grupo médico). Não existem dados relativos ao estudo DESTINY.

Sublinha-se ainda que, no DECIMAL, 74% dos doentes do grupo cirúrgico permaneceram internados numa UCI na semana seguinte à intervenção, mas apenas 17% dos doentes do grupo não-cirúrgico estavam nestas condições. No estudo HAMLET, 91% dos doentes submetidos a hemicraniectomia descompressiva foram admitidos numa UCI, enquanto que no grupo sujeito a terapêutica médica conservadora somente 16% foram transferidos para uma Unidade com estas características. Não existem dados no estudo DESTINY referentes a este aspecto específico.

Assim, pode questionar-se a diferente conduta utilizada entre os doentes de cada grupo e até que ponto a transferência para uma UCI e o recurso a ventilação mecânica poderá ou não influenciar o resultado em termos de mortalidade e *outcome* funcional nestes doentes. Assinala-se, no entanto, que uma revisão de artigos publicados entre 1966 e 2002, sugere que a ventilação mecânica não demonstrou eficácia nos doentes com esta condição clínica, em termos de redução da mortalidade e melhoria do *outcome* funcional [22].

O ensaio DESTINY teve duas violações graves do protocolo mas, após exclusão destes doentes da análise dos dados, os resultados não se alteraram substancialmente.

O ensaio HAMLET tinha informação insuficiente acerca dos doentes incluídos pois a maioria foi referenciado a partir de hospitais gerais. O pequeno número de doentes com afasia neste

estudo sugere que poderá ter havido algum grau de selecção dos candidatos a inclusão por parte dos Hospitais referenciadores.

Ainda neste ensaio, apesar de serem produzidas conclusões em relação a doentes submetidos a cirurgia após as 48 horas da instalação dos sintomas (análise de sub-grupo), apenas 11 doentes estavam nestas condições. Este aspecto é relevante na medida em que não se podem retirar conclusões com relevância estatística com base numa amostra de tão reduzida dimensão.

Por fim, estes três ensaios apresentavam algumas diferenças nos seus critérios de inclusão clínicos e, portanto, nas características-base dos doentes incluídos. Este aspecto assume particular relevância na medida em que se efectuou uma *pooled analysis* com base nos resultados individuais de doentes destes três estudos. Contudo, a sua heterogeneidade não se revelou estatisticamente significativa.

Em contraste, a ausência de uniformidade nos critérios imagiológicos de inclusão (modalidade, tempo de captação de imagens e ausência/presença de efeito de massa) entre os ensaios obrigou à sua exclusão da *pooled analysis*.

### **3.7. Guidelines da *European Stroke Organisation***

Tomando por base os estudos de nível A, a *European Stroke Organisation* incluiu nas recomendações para o tratamento de AVC isquémico de 2008 a cirurgia descompressiva para doentes até aos 60 anos de idade, com enfartes “malignos” da ACM em evolução, nas primeiras 48 horas após a instalação de sintomas (Recomendação Classe I, Nível A). [34, Anexos 11 e 12]

## 4. CONCLUSÕES/DISCUSSÃO

### 4.1. Conclusões

Os estudos analisados demonstram que a cirurgia descompressiva, no contexto de enfarte “maligno” da artéria cerebral média, é um procedimento que reduz a taxa de mortalidade e tem um *outcome* funcional favorável, aos 6 e aos 12 meses de *follow-up*, se realizada nas primeiras 48 horas após a instalação de sintomas em doentes com menos de 60 anos.

Nestas condições, o NNT para prevenir um *outcome* não favorável é de 6, para prevenir incapacidade severa ou morte é de 2 e para prevenir a morte é de 2.

A probabilidade de sobrevivência aumenta de 28 para cerca de 80%. Por seu lado, esta abordagem terapêutica resulta na duplicação do número de doentes com *outcome* funcional favorável ( $mRS \leq 3$ ), num aumento superior a 10 vezes no número de doentes com *mRS* de 4 sem incremento no número de doentes severamente incapacitados ( $mRS=5$ ).

A idade revelou-se uma variável com impacto significativo nos resultados em termos de mortalidade e *outcome* funcional. Os resultados da *pooled analysis* e da metanálise actualizada na publicação do estudo HAMLET, demonstram que a cirurgia é benéfica quando realizada em doentes até 60 anos. Neste ensaio, no entanto, foi registada uma tendência para um maior benefício da cirurgia em doentes com idades compreendidas os 51 e os 60 anos.

Outro parâmetro que se revelou determinante nos resultados foi o tempo de intervenção cirúrgica. Foi demonstrado que a abordagem cirúrgica reduz a mortalidade (ARR de 50%) e aumenta o número de doentes com um *outcome* funcional favorável, quando realizada nas primeiras 48 horas em doentes que apresentam deterioração neurológica. Apesar da redução

da mortalidade (ARR de 38%), não há evidência de benefício no *outcome* funcional quando esta é realizada até 99 horas após o início do AVC.

A lateralidade não se revelou uma variável com impacto significativo na mortalidade ou *outcome* funcional.

### **4.2. Questões em aberto**

Apesar do grande avanço que representou a realização destes três ensaios, ainda subsistem algumas questões não respondidas.

Mais de metade dos doentes que desenvolvem um enfarte “maligno” da ACM apenas apresentam sinais clínicos de herniação após o segundo dia da instalação dos sintomas [20].

Nesse sentido, julga-se necessário o estabelecimento de preditores clinico-imagiológicos desta entidade clínica. Dessa forma, poder-se-ia submeter o doente a tratamento cirúrgico antes da previsível deterioração neurológica. Em alternativa, justifica-se um estudo multicêntrico e prospectivo com o objectivo de avaliar a eficácia da cirurgia em doentes que apenas apresentem deterioração neurológica mais de 48 horas após o início dos sintomas de AVC.

Apesar do estudo HAMLET apontar no sentido da ausência de benefício funcional quando a cirurgia é realizada entre as 48 e as 96 h após o início do quadro deficitário, são necessários ensaios clínicos com amostras de maior dimensão que comparem os resultados até às 72 e 96 horas.

Os ensaios acima expostos apresentam suficiente evidência clínica do benefício da cirurgia em doentes com idade inferior a 60 anos. No entanto, à luz dos resultados apresentados, não é

possível excluir que doentes com idade superior não possam beneficiar deste tipo de abordagem.

Num período em que muitos dos doentes com enfartes da ACM são submetidos a tratamento fibrinolítico, permanece por estabelecer se estes doentes são candidatos a cirurgia; em caso afirmativo, qual o *timing* da intervenção pós-trombólise e qual o *outcome* em comparação com aqueles não tratados com este fármaco.

### 4.3. Propostas de estudos clínicos

Em função do que foi exposto na secção 4.2, sugere-se a realização dos seguintes ensaios clínicos:

- Estudo multicêntrico, randomizado e controlado comparando a descompressão cirúrgica em enfartes “malignos” da ACM em doentes com idades 60-65 vs 66-70 anos;
- Estudo multicêntrico, randomizado e controlado comparando a descompressão cirúrgica em enfartes “malignos” da ACM em doentes com deterioração neurológica  $>48$  e  $\leq 72$ h e  $>72$  e  $\leq 96$ h;
- Estudo multicêntrico, randomizado e controlado comparando a descompressão cirúrgica em enfartes “malignos” da ACM em doentes submetidos a fibrinólise há mais de 12 horas vs não submetidos a fibrinólise.



## **BIBLIOGRAFIA**

- [1] - Asil T, Utku U, Balci K, Kilincer C (2005) Recovery from aphasia after decompressive surgery in patients with dominant hemispheric infarction. *Stroke* 36:2071
- [2] - Berrouschot J, Sterker M, Bettin S, Köster J, Schneider D (1998) Mortality of space-occupying (‘malignant’) middle cerebral artery infarction under conservative intensive care. *Intensive Care Med* 24:620-623
- [3] – Brown MM (2003) Surgical decompression of patients with large middle cerebral artery infarcts is effective. *Stroke* 34:2305-2306
- [4] - Cabrita F, Pereira R, Carvalho M, Cordeiro G, Barbosa M (2009) Craniectomia descompressiva no enfarte cerebral maligno. *Sinapse* 1:35
- [5] - Carandang RA, Krieger DW (2008) Decompressive hemicraniectomy and durotomy for malignant middle cerebral artery infarction. *Neurocrit Care* 8:286-289
- [6] - Chen C, Cho D, Tsai S (2007) Outcome and prognostic factors of decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. *J Chin Med Assoc* 70:56-60
- [7] - Delgado-Lopéz P, Mateo-Sierra O, García-Leal R, Agustín-Gutiérrez F, Fernández-Carballal C, Carillo-Yagüe R (2004) Craniectomía descompresiva en ictus isquémico maligno de arteria cerebral media. *Neurocirugía* 15:43-55
- [8] - Doerfler A, Engelhorn T, Heiland S, Benner T, Forsting M (2002) Perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring decompressive craniectomy in animals with experimental hemispheric stroke. *J Neurosurg* 96:933-940

- [9] - Doerfler A, Schwab S, Hoffmann TT, Engelhorn T, Forsting M (2001) Combination of decompressive craniectomy and mild hypothermia ameliorates infarction volume after permanent focal ischemia in rats. *Stroke* 32:2675-2681
- [10] - Engelhorn T, Doerfler A, de Crespigny A, Beaulieu C, Forsting M, Moseley ME (2003) Multilocal magnetic resonance perfusion mapping comparing the cerebral hemodynamic effects of decompressive craniectomy versus reperfusion in experimental acute hemispheric stroke in rats. *Neurosci Lett* 344:127-131
- [11] - Engelhorn T, Doerfler A, Kastrup A, Beaulieu C, de Crespigny A, Forsting M, Moseley M (1999) Decompressive craniectomy, reperfusion, or a combination for early treatment of acute “malignant” cerebral hemispheric stroke in rats? *Stroke* 30:1456-1463
- [12] - Engelhorn T, Heiland S, Schabitz WR, Schwab S, Busch E, Forsting M, Doerfler A (2004) Decompressive craniectomy in acute cerebral ischemia in rats. Is there any benefit in smaller thromboembolic infarcts? *Neurosci Lett* 370:85-90
- [13] - Engelhorn T, von Kummer R, Reith W, Forsting M, Doerfler A (2002) What is effective in malignant middle cerebral artery infarction: reperfusion, craniectomy, or both?: an experimental study in rats. *Stroke* 33:617-622
- [14] - Fandino J, Keller E, Barth A, Landolt H, Yonekawa Y, Seiler RW (2004) Decompressive craniectomy after middle cerebral artery infarction. *Swiss Med Weekly* 134:423-429
- [15] - Fiorot JA, Sampaio Silva G, Cavalheiro S, Massaro AR (2008) Use of decompressive craniectomy in the treatment of hemispheric infarction. *Arq Neuropsiquiatr* 66:204-208

- [16] - Forsting M, Reith W, Schabitz WR, Heiland S, von Kummer R, Hacke W, Sartor K (1995) Decompressive craniectomy for cerebral infarction: an experimental study in rats. *Stroke* 26:259-264
- [17] - Georgiadis D, Schwarz S, Aschoff A, Schwab S (2002) Hemicraniectomy and moderate hypothermia in patients with severe ischemic stroke. *Stroke* 33:1584-1588
- [18] - Gupta R, Connolly S, Mayer S, Elkind MSV (2004) Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 35:539-543
- [19] - Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R (1996) ‘Malignant’ middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 53:309-315
- [20] - Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB (2009) Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol* 8:326-333
- [21] - Hofmeijer J, Schepers J, Veldhuis WB, Nicolay K, Kappelle LJ, Bär PR, van der Worp HB (2004) Delayed decompressive surgery increases apparent diffusion coefficient and improves peri-infarct perfusion in rats with space-occupying cerebral infarction. *Stroke* 35:1476-1481
- [22] - Hofmeijer J, van der Worp HB, Kappelle LJ (2003) Treatment of space-occupying cerebral infarction. *Crit Care Med* 31:659-660
- [23] - Holtkamp M, Buchheim K, Unterberg A, Hoffmann O, Schielke E, Weber JR, Masuhr F (2001) Hemicraniectomy in elderly patients with space occupying media infarction: improved survival but poor functional outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:226-228

## Hemicraniectomia descompressiva no enfarte “maligno” da ACM

- [24] - Jieyong B, Zhong W, Shiming Z, Dai Z, Kato Y, Kanno T, Sano H (2006) Decompressive craniectomy and mild hypothermia reduces infarction size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after permanent focal ischemia in rats. *Neurosurg Rev* 29:168-172
- [25] - Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W (2007) Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 38:2518-2525
- [26] - Kastrau F, Wolter M, Huber W, Block F (2005) Recovery from aphasia after hemicraniectomy for infarction of the speech-dominant hemisphere. *Stroke* 36:825-829
- [27] - Kuroki K, Taguchi H, Sumida M, Yukawa O, Murakami T, Onda J, Eguchi K (2001) Decompressive craniectomy for massive infarction of middle cerebral artery territory. *No Shinkei Geka* 29:831-835
- [28] - Leonhardt G, Wilhelm H, Doerfler A, Ehrenfeld CE, Schoch B, Rauhut F, Hufnagel A, Diener HC (2002) Clinical outcome and neuropsychological deficits after right decompressive hemicraniectomy in MCA infarction. *J Neurol* 249:1433-1440
- [29] - Manawadu D, Quateen A, Findlay JM (2008) Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery infarction: a review. *Can J Neurol Sci* 35:544-550
- [30] - Mayer S (2007) Hemicraniectomy: a second chance on life for patients with space-occupying MCA infarction. *Stroke* 38:2410-2412
- [31] - Mellado P, Castillo L, Campos M, Bugeo G, Dougnac A, Andresen M (2005) Hemicraniectomía descompresiva en dos pacientes con infarto maligno de la arteria cerebral media. *Rev Méd Chile* 133:447-452

## Hemicraniectomia descompressiva no enfarte “maligno” da ACM

- [32] - Mori K, Aoki A, Yamamoto T, Horinaka N, Maeda M (2001) Aggressive decompressive surgery in patients with massive hemispheric embolic cerebral infarction associated with severe brain swelling. *Acta Neurochir* 143:483-491
- [33] - Pranesh MB, Dinesh Nayak S, Mathew V, Prakash B, Natarajan M, Rajmohan V, Murali R, Pehlaj A (2003) Hemicraniectomy for large middle cerebral artery territory infarction: outcome in 19 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:800-802
- [34] - Ringleb PA, Bousser MG, Ford G *et al* (2008) Recomendações para o tratamento do AVC isquémico e do acidente isquémico transitório 2008. [http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08\\_Guidelines\\_Portuguese.pdf](http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_Portuguese.pdf)
- [35] - Sakai K, Iwahashi K, Terada K, Gohda Y, Sakurai M, Matsumoto Y (1998) Outcome after external decompression for massive cerebral infarction. *Neurol Med Chir* 38:131-136
- [36] - Schneck MJ, Origitano TC (2006) Hemicraniectomy and durotomy for malignant middle cerebral artery infarction. *Neurol Clin* 24:715-727
- [37] - Schwab S, Hacke W (1999) Therapy of increased intracranial pressure in space-occupying media infarcts. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 93:203-208
- [38] - Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner H, Jansen O, Hacke W (1998) Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 29:1888-1893
- [39] - Steiner T, Jauss M, Krieger DW (1998) Hemicraniectomy for massive cerebral infarction: evoked potentials as presurgical prognostic factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 7:132-138
- [40] - Steiner T, Ringleb P, Hacke W (2001) Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology* 57:S61-68

- [41] - Vahedi K, Benoist L, Kurtz A, Mateo J, Blanquet A, Rossignol M, Amarenco P, Yelnik A, Vicaut E, Payen D, Bousser MG (2005) Quality of life after decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1181-1184
- [42] - Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Bousser M, van der Worp HB, Hacke W (2007) Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 6:215-222
- [43] - Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard J, Boutron C, Couvreur G, Rouanet F, Touzé E, Guillon B, Carpentier A, Yelnik A, George B, Payen D, Bousser M (2007) Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL trial). *Stroke* 38:2506-2517
- [44] - Wagner S, Schnippering H, Aschoff A, Koziol JA, Schwab S, Steiner T (2001) Suboptimum hemicraniectomy as a cause of additional cerebral lesions in patients with malignant infarction of the middle cerebral artery. *J Neurosurg* 94:693-696
- [45] - Walberer M, Ritschel N, Nedelmann M, Volk K, Mueller C, Tschernatsch M, Stolz E, Blaes F, Bachmann G, Gerriets T (2008) Aggravation of infarct formation by brain swelling in a large territorial stroke: a target for neuroprotection? *J Neurosurg* 109:285
- [46] - Walz B, Zimmermann C, Böttger S, Haberl RL (2002) Prognosis of patients after hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. *J Neurol* 249:1183-1190

- [47] - Warlow CP *et al* (2001) Specific treatment of acute ischaemic stroke. In: Stroke – a practical guide to management (Blackwell Publishing, 2<sup>nd</sup> edition), pp442-508.
- [48] - Yang X, Yao Y, Hu W, Li G, Xu J, Zhao X, Liu W (2005) Is decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction of any worth? Journal of Zhejiang University SCIENCE 6B:644-649
- [49] - Zhao Z, Yu J, Liao S, Xiong L, Liang Z, Ling L, Wang F, Hou Q, Zhou W, Pei Z, Zeng J (2007) Delayed decompressive craniectomy improves the long-term outcomes in hypertensive rats with space-occupying cerebral infarction. Neurocrit Care 7:263-269

## **ANEXOS**



**ANEXO 1** – modified Rankin Scale [14]

<b>Descrição do Score</b>
0 Sem sintomas
1 Nenhuma incapacidade significativa apesar dos sintomas; capacidade para realizar todas as actividades da vida diária
2 Incapacidade ligeira; incapacidade de realizar algumas actividades prévias mas com capacidade de fazer a sua vida sem assistência
3 Incapacidade moderada; requer alguma ajuda, mas com capacidade de se movimentar sem assistência
4 Incapacidade moderadamente severa; incapacidade de se movimentar e de atender às necessidades fisiológicas sem assistência
5 Incapacidade severa; acamado, incontinente e requerendo cuidados de enfermagem e atenção constantes
6 Morte

ANEXO 2 – NIHSS

1a Nível de consciência	0	Alerta			
	1	Sonolento, mas despertável com mínima estimulação			
	2	Sonolento, requer estimulação repetida para responder			
	3	Coma			
1b. Pergunte ao doente o mês e a idade	0	Responde a ambas as questões correctamente			
	1	Responde a uma questão correctamente			
	2	Ambas as respostas são incorrectas			
1c. Peça ao doente para abrir /fechar os olhos e abrir/fechar a mão	0	Obedece a ambas as ordens			
	1	Obedece a uma ordem correctamente			
	2	Ambas incorrectas			
2. Melhor movimento ocular (apenas no plano horizontal)	0	Normal			
	1	Limitação parcial dos movimentos oculares			
	2	Desvio forçado dos olhos			
3. Campos visuais	0	Sem deficits campimétricos			
	1	Hemianópsia parcial			
	2	Hemianópsia completa			
	3	Hemianópsia bilateral (amaurótico, cegueira cortical )			
4. Parésia facial (pedir ao doente para cerrar os dentes e fechar os olhos com vigor)	0	Movimentos simétricos e normais			
	1	Parésia menor (assimetria a sorrir ou dos sulcos nasogenianos)			
	2	Parésia parcial ( parilisia total da face inferior )			
	3	Parésia total de um ou ambos os lados (face inf e sup )			
5a Força muscular – Membro superior esquerdo	0	Normal (estende o braço 90° ou 45° por 10 sec sem cair)			
	1	Membro começa a cair antes dos 10 sec			
	2	Alguma força contra a gravidade			
	3	Sem força para vencer a gravidade			
	4	Sem movimento			
5b Força muscular – Membro superior direito	0	Normal (estende o braço 90° ou 45° por 10 sec sem cair)			
	1	Membro começa a cair antes dos 10 sec			
	2	Alguma força contra a gravidade			
	3	Sem força para vencer a gravidade			
	4	Sem movimento			
6a Força muscular – Membro inferior esquerdo	0	Normal (MI mantém-se a 30° por 5 sec sem cair )			
	1	Membro começa a cair antes dos 5 sec			
	2	Alguma força contra a gravidade			
	3	Sem força para vencer a gravidade			
	4	Sem movimento			
6b Força muscular – Membro inferior direito	0	Normal ( MI mantém-se a 30° por 5 sec sem cair )			
	1	Membro começa a cair antes dos 5 sec			
	2	Alguma força contra a gravidade			
	3	Sem força para vencer a gravidade			
	4	Sem movimento			
7. Ataxia dos membros	0	Sem ataxia			
	1	Presente em um membro			
	2	Presente em dois membros			
8. Sensibilidade (use alfinete para testar na face, tronco e membros, ver assimetria)	0	Normal			
	1	Diminuição de sensibilidade ligeira a moderada			
	2	Perda de sensibilidade severa ou total			
9. Linguagem ( descrever figuras, nomear objectos )	0	Sem afasia			
	1	Afasia ligeira a moderada			
	2	Afasia severa			
	3	Mutismo, afasia global			
10. Disartria ( lendo palavras)	0	Articulação normal			
	1	Disartria ligeira a moderada			
	2	Palavras quase ininteligíveis ou incapaz de falar			
	9	Não testável ( Intubado ou outro obstáculo físico )			
11. Inatenção (use estímulo visual ou sensorial duplo)	0	Normal			
	1	Inatenção para estímulo simultâneo bilateral em uma das modalidades sensoriais			
	2	Hemi-inatenção severa ou em mais do que uma modalidade sensorial			

**ANEXO 3 - Barthel Index [14]**

<b>Score de Actividades da Vida Diária</b>
<p>Alimentação</p> <p>0 = incapaz</p> <p>5 = precisa de ajuda no corte dos alimentos, espalhar manteiga, etc ou requer dieta modificada</p> <p>10 = incontinente</p>
<p>Banho</p> <p>0 = dependente</p> <p>5 = independente (ou no chuveiro)</p>
<p>Higiene pessoal</p> <p>0 = necessita de assistência nos cuidados de higiene pessoal</p> <p>5 = independente lavagem da face/pentear/lavagem dos dentes/barbear (com ajuda de instrumentos)</p>
<p>Vestir e despir</p> <p>0 = dependente</p> <p>5 = necessita de assistência mas faz cerca de metade sozinho</p> <p>10 = independente (incluindo botões, fechos, laços, etc.)</p>
<p>Controlo esfinteriano intestinal</p> <p>0 = incontinente (ou precisa de clisteres)</p> <p>5 = perdas ocasionais</p> <p>10 = continente</p>
<p>Continência vesical</p> <p>0 = incontinente, ou sonda urinária e incapaz de a tratar sozinho</p>

## Hemicraniectomia descompressiva no enfarte “maligno” da ACM

5 = perdas ocasionais 10 = continente
Idas ao WC 0 = dependente 5 = necessita de assistência, mas faz parte sozinho 10 = independente (vestir, lavagem)
Transferências (da cama para a cadeira e vice-versa) 0 = incapaz, sem equilíbrio sentado 5 = necessitando de muita ajuda (ajuda física por uma ou duas pessoas), consegue ficar sentado 10 = necessita de pouca ajuda (verbal ou física) 15 = independente
Deambulação (em superfícies niveladas) 0 = imóvel ou menos de 35 metros 5 = em cadeira de rodas mas independente, incluindo nas curvas, > 35 metros 10 = caminha com a assistência de uma pessoa (verbal ou física) > 35 metros 15 = independente (mas pode usar ajuda; como por exemplo uma bengala) > 35 metros
Subir e descer escadas 0 = incapaz 5 = necessita de ajuda (verbal, física, bengala) 10 = independente
TOTAL 0–100

## Hemicraniectomia descompressiva no enfarte “maligno” da ACM

0 – completa dependência em todas as AVD's

<60 – dependência funcional / incapacidade severa

60-85 – independência para cuidados pessoais essenciais / incapacidade ligeira a moderada

>85 – independência necessitando de assistência mínima

100 – completa independência

**ANEXO 4** – Montgomery and Asberg depression rating scale

*The rating should be based on a clinical interview moving from broadly phrased questions about symptoms to more detailed ones which allow a precise rating of severity. The rater must decide whether the rating lies on the defined scale steps (0, 2, 4, 6) or between them (1, 3, 5) and then report the appropriate number. The items should be rated with regards to how the patient has done over the past week.*

---

**1 - APPARENT SADNESS** - *Representing despondency, gloom and despair, (more than just ordinary transient low spirits) reflected in speech, facial expression, and posture. Rate by depth and inability to brighten up.*

- 0 No sadness
- 1
- 2 Looks dispirited but does brighten up without difficulty
- 3
- 4 Appears sad and unhappy most of the time
- 5
- 6 Looks miserable all the time. Extremely despondent.

**2 - REPORTED SADNESS** - *Representing reports of depressed mood, regardless of whether it is reflected in appearance or not. Includes low spirits, despondency or the feeling of being beyond help and without hope. Rate according to intensity, duration and the extent to which the mood is reported to be influenced by events.*

- 0 Occasional sadness in keeping with the circumstances.

- 1
- 2 Sad or low but brightens up without difficulty.
- 3
- 4 Pervasive feelings of sadness or gloominess. The mood is still influenced by external circumstances.
- 5
- 6 Continuous or unvarying sadness, misery or despondency.

**3 - INNER TENSION** - *Representing feelings of ill-defined discomfort, edginess, inner turmoil, mental tension mounting to either panic, dread or anguish. Rate according to intensity, frequency, duration and the extent of reassurance called for.*

- 0 Placid. Only fleeting inner tension.
- 1
- 2 Occasional feelings of edginess and ill-defined discomfort
- 3
- 4 Continuous feelings of inner tension or intermittent panic which the patient can only master with some difficulty.
- 5
- 6 Unrelenting dread or anguish. Overwhelming panic.

**4 - REDUCED SLEEP** - *Representing the experience of reduced duration or depth of sleep compared to the subject's own normal pattern when well.*

- 0 Sleeps as usual.
- 1
- 2 Slight difficulty dropping off to sleep or slightly reduced, light or fitful

sleep

3

4 Sleep reduced or broken by at least two hours.

5

6 Less than two or three hours sleep.

## **5 - REDUCED APPETITE**

*Representing the feeling of a loss of appetite compared with when well. Rate by loss of desire for food or the need to force oneself to eat.*

0 Normal or increased appetite.

1

2 Slightly reduced appetite

3

4 No appetite. Food is tasteless.

5

6 Needs persuasion to eat at all.

**6 - CONCENTRATION DIFFICULTIES** - *Representing difficulties in collecting one's thoughts mounting to incapacitating lack of concentration. Rate according to intensity, frequency, and degree of incapacity produced.*

0 No difficulties in concentrating.

1

2 Occasional difficulties in collecting one's thoughts.

3

4 Difficulties in concentrating and sustaining thought which reduces



ability to read or hold a conversation.

5

6 Unable to read or converse without great difficulty.

**7 - LASSITUDE** - *Representing a difficulty getting started or slowness initiating and performing everyday activities.*

0 Hardly any difficulties in getting started. No sluggishness.

1

2 Difficulties in starting activities.

3

4 Difficulties in starting simple routine activities, which are carried out with effort.

5

6 Complete lassitude. Unable to do anything without help.

**8 - INABILITY TO FEEL** - *Representing the subjective experience of reduced interest in the surroundings, or activities that normally give pleasure. The ability to react with adequate emotion to circumstances or people is reduced.*

0 Normal interest in the surroundings and in other people.

1

2 Reduced ability to enjoy usual interests.

3

4 Loss of interest in the surroundings. Loss of feelings for friends and acquaintances.

5

- 6 The experience of being emotionally paralyzed, inability to feel anger, grief or pleasure and a complete or even painful failure to feel for close relatives and friends.

**9 - PESSIMISTIC THOUGHTS** - *Representing thoughts of guilt, inferiority, self-reproach, sinfulness, remorse and ruin.*

0 No pessimistic thoughts.

1

2 Fluctuating ideas of failure, self-reproach or self-depreciation.

3

4 Persistent self-accusations, or definite but still rational ideas of guilt or sin.

Increasingly pessimistic about the future.

5

6 Delusions of ruin, remorse and unredeemable sin. Self-accusations which are absurd and unshakable.

**10 - SUICIDAL THOUGHTS** - *Representing the feeling that life is not worth living, that a natural death would be welcome, suicidal thoughts, and preparations for suicide. Suicidal attempts should not in themselves influence the rating.*

0 Enjoys life or takes it as it comes.

1

2 Weary of life. Only fleeting suicidal thoughts.

3

4 Probably better off dead. Suicidal thoughts are common, and suicide is considered as a possible solution, but without specific plans or intention.

5

6 Explicit plans for suicide when there is an opportunity. Active preparations for suicide.

---

The scale ranges from 0 to 60.

0-6: no symptoms of depression

7-18: mild symptoms of depression

19-60: symptoms of severe depression

**ANEXO 5** – SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-item short-form health survey*)

1. In general, would you say your health is:	
Excellent	1
Very good	2
Good	3
Fair	4
Poor	5

2. <b>Compared to one year ago</b> , how would you rate your health in general <b>now</b> ?	
Much better now than one year ago	1
Somewhat better now than one year ago	2
About the same	3
Somewhat worse now than one year ago	4
Much worse now than one year ago	5

The following items are about activities you might do during a typical day. Does **your health now limit you** in these activities? If so, how much? (**Circle One Number on Each Line**)

	Yes, Limited a Lot	Yes, Limited a Little	No, Not limited at All
3. <b>Vigorous activities</b> , such as running, lifting heavy objects, participating in strenuous sports	[1]	[2]	[3]
4. <b>Moderate activities</b> , such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf	[1]	[2]	[3]
5. Lifting or carrying groceries	[1]	[2]	[3]
6. Climbing <b>several</b> flights of stairs	[1]	[2]	[3]
7. Climbing <b>one</b> flight of stairs	[1]	[2]	[3]

Hemicraniectomy descompressiva no enfarte “maligno” da ACM

8. Bending, kneeling, or stooping	[1]	[2]	[3]
9. Walking <b>more than a mile</b>	[1]	[2]	[3]
10. Walking <b>several blocks</b>	[1]	[2]	[3]
11. Walking <b>one block</b>	[1]	[2]	[3]
12. Bathing or dressing yourself	[1]	[2]	[3]

During the **past 4 weeks**, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities **as a result of your physical health**?

**(Circle One Number on Each Line)**

	Yes	No
13. Cut down the amount of time you spent on work or other activities	1	2
14. <b>Accomplished less</b> than you would like	1	2
15. Were limited in the <b>kind</b> of work or other activities	1	2
16. Had <b>difficulty</b> performing the work or other activities (for example, it took extra effort)	1	2

During the **past 4 weeks**, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities **as a result of any emotional problems** (such as feeling depressed or anxious)? **(Circle One Number on Each Line)**

	Yes	No
17. Cut down the <b>amount of time</b> you spent on work or other activities	1	2
18. <b>Accomplished less</b> than you would like	1	2
19. Didn't do work or other activities as <b>carefully</b> as usual	1	2

20. During the **past 4 weeks**, to what extent has your physical health or emotional problems interfered with your normal social activities with family, friends, neighbors, or groups?

**(Circle One Number)**

Not at all 1

Slightly 2

Moderately 3

Quite a bit 4

Extremely 5

21. How much **bodily** pain have you had during the **past 4 weeks**? (**Circle One Number**)

None 1

Very mild 2

Mild 3

Moderate 4

Severe 5

Very severe 6

22. During the **past 4 weeks**, how much did **pain** interfere with your normal work (including both work outside the home and housework)? (**Circle One Number**)

Not at all 1

A little bit 2

Moderately 3

Quite a bit 4

Extremely 5

These questions are about how you feel and how things have been with you **during the past 4 weeks**. For each question, please give the one answer that comes closest to the way you have been feeling.

How much of the time during the **past 4 weeks** . . . (**Circle One Number on Each Line**)

	All of the Time	Most of the Time	A Good Bit of the Time	Some of the Time	A Little of the Time	None of the Time
23. Did you feel full of	1	2	3	4	5	6

Hemicraniectomia descompressiva no enfarte “maligno” da ACM

pep?						
24. Have you been a very nervous person?	1	2	3	4	5	6
25. Have you felt so down in the dumps that nothing could cheer you up?	1	2	3	4	5	6
26. Have you felt calm and peaceful?	1	2	3	4	5	6
27. Did you have a lot of energy?	1	2	3	4	5	6
28. Have you felt downhearted and blue?	1	2	3	4	5	6
29. Did you feel worn out?	1	2	3	4	5	6
30. Have you been a happy person?	1	2	3	4	5	6
31. Did you feel tired?	1	2	3	4	5	6

32. During the **past 4 weeks**, how much of the time has your **physical health or emotional problems** interfered with your social activities (like visiting with friends, relatives, etc.)?

**(Circle One Number)**

All of the time 1

Most of the time 2

Some of the time 3

A little of the time 4

None of the time 5

Hemicraniectomy descompressiva no enfarte “maligno” da ACM

How TRUE or FALSE is each of the following statements for you.

**(Circle One Number on Each Line)**

	Definitely True	Mostly True	Don't Know	Mostly False	Definitely False
33. I seem to get sick a little easier than other people	1	2	3	4	5
34. I am as healthy as anybody I know	1	2	3	4	5
35. I expect my health to get worse	1	2	3	4	5
36. My health is excellent	1	2	3	4	5

The SF-36 assesses eight domains of health status: physical functioning, physical role, bodily pain, general health, vitality, social functioning, emotional role, and mental health. Each domain is rated between 0 and 100, with high scores indicating a better quality of life.



**ANEXO 6** – Medical Research Council scale (MRC)

Grau 0	Plegia; ausência de tônus muscular
Grau 1	Tônus muscular presente
Grau 2	Movimentação no plano
Grau 3	Vence a gravidade sem resistência
Grau 4	Vence a gravidade contra resistência
Grau 5	Força muscular normal

**ANEXO 7 – Critérios inclusão/exclusão DESTINY [25]**

**TABLE 1. Eligibility Criteria**

---

**Inclusion criteria**

Age 18–60 years

Clinical signs of infarction of the MCA territory with an NIHSS<sup>20</sup> score > 18 for lesions of the nondominant hemisphere and >20 for lesions of the dominant hemisphere

Decrease in the level of consciousness to a score of  $\geq 1$  on item 1a of the NIHSS

Computed tomography–documented unilateral MCA infarction, including at least 2/3 of the territory and including at least part of the basal ganglia, with or without additional ipsilateral infarction of the anterior or posterior cerebral artery

Onset of symptoms >12 and <36 hours before a possible surgical intervention

Possibility to start treatment/surgery within 6 hours after randomization

Written, informed consent by the patient or legal representative

**Exclusion criteria**

Prestroke mRS score  $\geq 2$ <sup>21</sup>

Prestroke score on the Barthel Index <95<sup>22</sup>

Score on the Glasgow Coma Scale <6

Both pupils fixed and dilated

Any other coincidental brain lesion that might affect outcome

Space-occupying hemorrhagic transformation of the infarct

Life expectancy <3 years

Other serious illness that might affect outcome

Known coagulopathy or systemic bleeding disorder

Contraindication for anesthesia

Pregnancy

---

**ANEXO 8 – Critérios de inclusão/exclusão DECIMAL [43]**

<b>Inclusion criteria</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Age 18-55 years</li><li>• Malignant infarction within 24 hours defined by the association of 3 criteria: a National Institutes of Health Stroke Scale score <math>\geq 16</math>, including a score <math>\geq 1</math> for item 1a (level of consciousness); brain computed tomography ischemic signs involving <math>&gt; 50\%</math> of the MCA territory; and a diffusion-weighted imaging (DWI) infarct volume <math>&gt;145 \text{ cm}^3</math></li></ul>
<b>Exclusion criteria</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Preexisting significant disability defined by a modified Rankin Scale (mRS) score <math>\geq 2</math></li><li>• Significant contralateral infarction</li><li>• Severe secondary hemorrhagic infarction involving <math>&gt;50\%</math> of the MCA territory</li><li>• Any known coagulopathy (including use of recombinant tissue-type plasminogen activator)</li><li>• Life expectancy <math>&lt;3</math> years or any serious illness that could confound treatment assessment</li><li>• Pregnancy</li><li>• Any magnetic resonance imaging (MRI) contraindication</li></ul>

**ANEXO 9** – Critérios de inclusão/exclusão da *pooled analysis* [42]

*Panel: Eligibility criteria for the pooled analysis*

**Inclusion criteria**

Age 18–60 years

Clinical deficits suggestive of infarction in the territory of the MCA with a score on the National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) >15

Decrease in the level of consciousness to a score of 1 or greater on item 1a of the NIHSS

Signs on CT of an infarct of at least 50% of the MCA territory, with or without additional infarction in the territory of the anterior or posterior cerebral artery on the same side, or infarct volume >145 cm<sup>3</sup> as shown on diffusion-weighted MRI

Inclusion within 45 h after onset of symptoms

Written informed consent by the patient or a legal representative

**Exclusion criteria**

Prestroke score on the mRS  $\geq 2$

Two fixed dilated pupils

Contralateral ischaemia or other brain lesion that could affect outcome

Space-occupying haemorrhagic transformation of the infarct ( $\geq$ parenchymal haemorrhage grade 2)

Life expectancy <3 years

Other serious illness that could affect outcome

Known coagulopathy or systemic bleeding disorder

Contraindication for anaesthesia

Pregnancy

**ANEXO 10** – Critérios de inclusão/exclusão do HAMLET [20]

<b>Inclusion criteria</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnosis of acute ischaemic stroke in the territory of the middle cerebral artery, with onset within 96 h of the start of the trial treatment</li><li>• Score on the National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) of <math>\geq 16</math> for right-sided lesions or <math>\geq 21</math> for left-sided lesions</li><li>• Gradual decrease in consciousness to a score of <math>\leq 13</math> on the Glasgow coma scale for right-sided lesions or an eye and motor score of <math>\leq 9</math> for left-sided lesions</li><li>• Ischaemic changes on CT that affect two-thirds or more of the territory of the middle cerebral artery and the formation of space-occupying oedema; displacement of midline structures on CT was not required</li><li>• Age 18–60 years</li><li>• Able to start trial treatment within 3 h of randomisation</li><li>• Written, informed consent given by a legal representative of the patient</li></ul>
<b>Exclusion criteria</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ischaemic stroke of the whole cerebral hemisphere (anterior, middle, and posterior cerebral artery territories)</li><li>• Decrease in consciousness partially because of causes other than the formation of oedema, such as metabolic disturbances or medication</li><li>• Both pupils fixed and dilated</li><li>• Alteplase in the 12 h before randomisation</li><li>• Known systemic bleeding disorder</li><li>• Prestroke score on the modified Rankin scale of greater than 1 or less than 95 on the Barthel index</li></ul>

## Hemicraniectomia descompressiva no enfarte “maligno” da ACM

- Life expectancy is less than 3 years
- Other serious illness that might confound treatment assessment

**ANEXO 11** - Classificação da evidência para testes de diagnóstico e para intervenções terapêuticas [34]

Esquema de classificação da evidência para um teste de diagnóstico		Esquema de classificação da evidência para uma intervenção terapêutica
Classe I	<p>Estudo prospectivo num espectro alargado de pessoas com a situação suspeita, utilizando uma norma padrão para definição de caso, no qual o teste é aplicado numa avaliação em ocultação, e permitindo a avaliação com testes apropriados de precisão diagnóstica.</p>	<p>Ensaio clínico controlado, aleatorizado, prospectivo com poder adequado com avaliação em ocultação do resultado numa população representativa ou uma revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados prospectivos com poder adequado com avaliação em ocultação do resultado em populações representativas.</p> <p>Requerem-se os seguintes pontos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. ocultação da aleatorização</li> <li>b. objectivo(s) primário(s) claramente definido(s)</li> <li>c. critérios de exclusão/inclusão claramente definidos</li> <li>d. contagem adequada dos abandonos e dos cruzamentos com números suficientemente baixos, de forma a ter um potencial mínimo de viéses</li> <li>e. as características basais relevantes são apresentadas e são substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou existe um ajustamento estatisticamente apropriado para as diferenças</li> </ul>

Hemicraniectomia descompressiva no enfarte “maligno” da ACM

<p>Classe II</p>	<p>Estudo prospectivo num espectro reduzido de pessoas com a situação suspeita ou estudo retrospectivo bem desenhado num espectro alargado de pessoas com uma situação estabelecida ( por norma padrão) comparado com um espectro alargado de controlos, no qual o teste é aplicado numa avaliação em ocultação e permitindo a avaliação com testes apropriados de precisão diagnostica</p>	<p>Estudo de coorte prospectivo com grupos emparelhados numa população representativa com avaliação em ocultação do resultado que satisfaça os pontos a-e acima indicados ou um ensaio controlado, aleatorizado numa população representativa que não satisfaça um dos critérios a-e</p>
<p>Classe III</p>	<p>Evidência proveniente de um estudo retrospectivo onde quer as pessoas com a situação estabelecida ou os controlos tem um espectro reduzido e no qual o teste é aplicado numa avaliação em ocultação</p>	<p>Todos os outros ensaios controlados (incluindo controlos com história natural bem definida ou doentes servindo como os próprios controlos) numa população representativa, onde a avaliação do resultado é independente do tratamento do doente.</p>
<p>Classe IV</p>	<p>Evidência de estudos não controlados, séries de casos, descrição de casos ou opinião de peritos</p>	<p>Evidência de estudos não controlados, séries de casos, descrição de casos ou opinião de peritos</p>



**ANEXO 12 -** Definições para os níveis de recomendação [34]

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