



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**MARTA RAQUEL MARQUES FERNANDES GONÇALVES**

**O HEMATOMA INTRACEREBRAL SUPRATENTORIAL  
ESPONTÂNEO NO ADULTO - TRATAMENTO  
MÉDICO VS. CIRÚRGICO  
ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROCIRURGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR MARCOS DANIEL DE BRITO DA SILVA BARBOSA**

**ABRIL/2011**

**O HEMATOMA INTRACEREBRAL SUPRATENTORIAL  
ESPONTÂNEO NO ADULTO - TRATAMENTO  
MÉDICO VS. CIRÚRGICO  
ARTIGO DE REVISÃO**

MARTA RAQUEL MARQUES FERNANDES GONÇALVES

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Pólo das Ciências da Saúde

Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548 Coimbra

Tlm: +351 916 060 786

Email: [m.raquel.mfg@gmail.com](mailto:m.raquel.mfg@gmail.com)

*Aos meus pais, pela presença.*

*À minha irmã, pela paciência.*

*Ao João, pela ajuda.*

*A todos eles, pelo carinho e força sem os quais não teria sido possível.*

# **ÍNDICE**

<b>RESUMO</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>6</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>8</b>
<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>9</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2. EPIDEMIOLOGIA</b>	<b>12</b>
<b>3. FACTORES DE RISCO</b>	<b>13</b>
<b>4. FISIOPATOLOGIA</b>	<b>20</b>
<b>5. APRESENTAÇÃO CLÍNICA</b>	<b>22</b>
<b>6. DIAGNÓSTICO</b>	<b>24</b>
<b>7. PROGNÓSTICO</b>	<b>28</b>
<b>8. OPÇÕES DE TRATAMENTO: TRATAMENTO MÉDICO E CIRÚRGICO</b>	<b>31</b>
<b>9. DISCUSSÃO: TRATAMENTO MÉDICO VS TRATAMENTO CIRÚRGICO</b>	<b>44</b>
<b>10. CONCLUSÃO</b>	<b>47</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>49</b>

## RESUMO

A hemorragia intracerebral espontânea corresponde a um subtipo de acidente vascular cerebral, o hemorrágico, altamente lesivo e com péssimo prognóstico.

A sua ocorrência relaciona-se fortemente com a presença de factores de risco conhecidos, como a hipertensão arterial, angiopatia amilóide e a terapêutica antitrombótica, que predis põem os vasos cerebrais de pequeno calibre à ruptura e conseqüente hemorragia. Esta, acompanha-se da formação de um hematoma, áreas de necrose, de inflamação e de isquémia circundantes, cujo potencial de reperfusão não é passível de ser previsto.

O diagnóstico da hemorragia intracerebral espontânea é feito maioritariamente por tomografia computadorizada, podendo também ter indicação a ressonância magnética ou a angiografia de subtracção digital.

O tratamento da hemorragia intracerebral espontânea pode ser médico ou cirúrgico havendo um grande dilema na comunidade científica sobre qual o melhor tratamento para esta patologia. O tratamento médico prende-se com o controlo da hipertensão arterial, da pressão intracraniana, controlo da febre e hiperglicémia, sedação, reversão do *status* pro-hemorrágico, terapêutica hemostática, profilaxia da doença tromboembólica, suporte nutricional e ventilatório. As opções cirúrgicas actuais consistem na derivação ventricular externa, hemicraniotomia descompressiva ou craniotomia, aspiração endoscópica e cirurgia minimamente invasiva.

Estudos recentes apontam para a primazia do tratamento médico sobre o cirúrgico, evidenciando que o último não demonstra resultados superiores relativamente ao primeiro,

quer em termos de mortalidade quer em termos de recuperação funcional, excepto em pequenos grupos de doentes com características especiais.

Serão, portanto, necessários mais estudos que comprovem a eficácia do tratamento cirúrgico neste grupo de doentes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Acidente Vascular Cerebral, Hemorragia Intracerebral Espontânea, Tratamento Médico, Tratamento Cirúrgico, Hemorragia Supratentorial.

## **ABSTRACT**

*The spontaneous intracerebral hemorrhage represents a subtype of stroke, the hemorrhagic, extremely harmful and associated with a bad prognosis.*

*Its occurrence is strongly correlated with the presence of known risk factors such as hypertension, cerebral amyloid angiopathy and antiplatelet therapy, which predisposes a rupture in the cerebral vessels of small caliber and their consequent hemorrhage. This bleeding is followed with a formation of a hematoma, necrosis areas, inflammation and surrounding ischemia.*

*The diagnosis of spontaneous intracerebral hemorrhage is mostly done by computer tomography, but may also be indicated for magnetic resonance, angiography and digital subtraction angiography.*

*The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage may be medical or surgical and there is a major dilemma in the scientific community about which is the best treatment for this disease. The medical treatment is related to the control of high blood pressure and intracranial pressure, fever and hyperglycemia, sedation, reversal of pro-bleeding status, hemostatic therapy, prophylaxis of thromboembolic disease, nutritional support and ventilation. The actual surgical options are external ventricular drainage, hemicraniotomy, craniotomy, endoscopic aspiration and less invasive surgery.*

*The recent studies indicate the primacy of medical treatment over surgery, showing that the last treatment does not exhibit superior results compared to the first one, in mortality and functional outcome, except in a small patient group with special characteristics.*

*Further studies are needed to prove effectiveness of surgical treatment in this patient group.*

**KEY-WORDS:** *Stroke, Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, Medical Treatment, Surgical Treatment, Supratentorial Hemorrhage.*



## LISTA DE ABREVIATURAS

AVC – Acidente Vascular Cerebral

OMS – Organização Mundial de Saúde

HTA – Hipertensão Arterial Crónica

HIE – Hemorragia Intracerebral Espontânea

PIC – Pressão Intracraniana

INR – *International Normalized Ratio*

CDT – *Carbohydrate-deficient Transferrin*

TAC – Tomografia Computorizada

RM – Ressonância Magnética

ASD – Angiografia de Subtracção Digital

Angio-RM – Angio-Ressonância

NIHSS – *National Institutes of Health Stroke Scale*

t-PA – Inibidor Directo do Plasminogénio

## **MATERIAL E MÉTODOS**

A pesquisa bibliográfica para a realização do presente artigo de revisão foi realizada através da Pubmed, utilizando as seguintes como palavras-chave: *stroke*, *supratentorial hematoma*, *spontaneous intracerebral hematoma*, *surgical treatment* e *medical treatment*.

Foi dada preferência aos artigos publicados entre 2000 e 2010. No entanto, foram também pesquisadas publicações mais antigas, tanto pela sua importância histórica como científica.

Após leitura cuidadosa da literatura sobre este tema, foi efectuada a comparação entre artigos que avaliaram os resultados do tratamento médico e/ou cirúrgico do hematoma intracerebral supratentorial espontâneo no adulto com o objectivo de identificar o melhor tratamento para cada situação específica.

## 1. INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) define-se segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) pela interrupção do aporte sanguíneo a determinada região do cérebro, que conduz a hipóxia celular e consequente lesão tissular.

A interrupção do fluxo sanguíneo em determinado vaso ocorre segundo um de dois processos fisiopatológicos distintos. Por um lado, pode ocorrer o bloqueio do vaso sanguíneo por um coágulo, o que conduz a uma situação isquémica no território de irrigação desse vaso. Neste primeiro caso, o AVC é dito isquémico. Por outro lado, pode ocorrer ruptura do vaso sanguíneo o que conduz a isquémia do território de irrigação do vaso, com hemorragia e formação de hematoma, que se denomina AVC hemorrágico. Este segundo tipo de AVC é, sem dúvida, a forma mais grave destes eventos cerebrovasculares. (Rincon *and* Mayer, 2008)

Existem dois tipos de hemorragia intracerebral. A hemorragia intracerebral primária, que se relaciona com a ruptura espontânea de vasos cerebrais de pequeno calibre, previamente danificados na sequência de alterações patológicas provocadas por hipertensão arterial crónica (HTA) ou angiopatia amilóide, que corresponde a cerca de 85% de todos os casos de hemorragia intracerebral. Os restantes 15% referem-se à hemorragia intracerebral secundária que decorre da presença de tumor cerebral, malformações arteriovenosas, coagulopatia, traumatismo, vasculite ou ainda por transformação de um AVC isquémico. (Qureshi *et al*, 2001; Skidmore *and* Andrefsky, 2002; Rincon *and* Mayer, 2008)

A hemorragia pode ter diferentes localizações: supratentorial, infratentorial, subaracnoideia e, em cerca de 40% dos casos, pode expandir-se ao espaço intraventricular, sendo as estruturas mais afectadas os gânglios da base e tálamo em 50% dos casos, as regiões lobares em 33% e cerebelo e tronco cerebral em 17% das situações. (Kase *et al*, 1982)

A localização da hemorragia pode ser sugestiva da causa subjacente. Geralmente, hemorragias profundas ao nível do tálamo, gânglios da base, cerebelo e ponte, relacionam-se com a causa hipertensiva. Já a localização lobar, sobretudo em pacientes idosos, insinua a presença de angiopatia amilóide.

A localização do hematoma, a identificação de factores de risco e a detecção de anomalias estruturais vasculares podem contribuir para a identificação da causa da hemorragia. (Kidwell *and* Wintermark, 2008)

O presente artigo de revisão tem por objectivo a revisão da literatura acerca da hemorragia intracerebral espontânea (HIE) não traumática do adulto, localizada à região supratentorial, com especial enfoque na discussão acerca dos vários tratamentos disponíveis e suas vantagens e desvantagens, no sentido de identificar o mais adequado ao correspondente quadro clínico, laboratorial e imagiológico.

## 2. EPIDEMIOLOGIA

A HIE é uma patologia que tem registado um aumento progressivo na sua incidência ao longo dos últimos anos, com elevados custos associados, quer económicos quer sociais.

O AVC hemorrágico representa cerca de 10 a 20% da totalidade de AVC e corresponde à terceira causa de morte na maioria dos países industrializados, permanecendo como causa major de hospitalização, sobretudo em doentes idosos. As admissões hospitalares por HIE são, por conseguinte, um problema de Saúde Pública que aumentou cerca de 18% nos últimos 10 anos, o que se relaciona provavelmente com o envelhecimento das populações com correspondente aumento de co-morbilidades, aumento do uso de terapêutica anticoagulante e antiagregante plaquetar, entre outros. (Beglehole *and* Jackson, 1992; Fernandes *et al*, 2000; Qureshi *et al*, 2001; Herzig *et al*, 2003; Hsieh *et al*, 2006; Broderick *et al* 2007; Huang *et al*, 2007; Wong *et al*, 2009; Levis *et al*, 2010)

A incidência desta patologia ronda os 10 a 20 casos por cada 100 000 indivíduos, sendo mais frequente na raça caucasiana, afro-americana e japonesa. (Qureshi *et al*, 1998; Gebel *and* Broderick, 2000; Kocaeli *and* Zuccarello, 2008; Rincon *and* Mayer, 2008)

Nos Estados Unidos da América são registados anualmente cerca de 40 000 novos casos, valor que atingiu um máximo histórico em 2002 quando se registaram cerca de 67 000 novos casos. (Qureshi *et al*, 2001; Hsieh *et al*, 2006)

### **3. FACTORES DE RISCO**

A ocorrência de HIE encontra-se fortemente associada a factores de risco bem estabelecidos, que se subdividem em duas grandes categorias. Por um lado, os factores de risco não modificáveis, a que correspondem a idade, género e raça. Por outro, os que são passíveis de modificação ao nível do controlo da HTA, do consumo excessivo e abusivo de álcool ou da terapêutica antitrombótica, anticoagulante ou antiagregante plaquetar.

#### **3.1 Idade e Género**

Segundo alguns estudos, a idade avançada foi considerada como um factor de risco independente de ocorrência e pior prognóstico de HIE. Todavia, estudos distintos, demonstraram não existir relação directa entre a idade e a ocorrência ou prognóstico adverso da HIE pelo que se conclui que a idade corresponde a um indicador inconsistente relativo ao desenvolvimento e previsão prognóstica de doentes que hajam sofrido AVC hemorrágico. (Lisk *et al*, 1994; Juvela, 1995; Huang *et al*, 2007)

Ainda que não seja um indicador sólido quanto ao desenvolvimento da HIE, a idade pode ser um indício relativo válido quanto à etiologia do AVC hemorrágico. De facto, idades mais avançadas sugerem uma HIE de natureza hipertensiva ou mesmo relacionada com angiopatia amilóide. Do mesmo modo, doentes jovens são menos afectados pela causa hipertensiva, sendo a causa malformativa a mais prevalente. É também no doente jovem que a HIE se acompanha mais frequentemente de expansão para o espaço intraventricular. (Helweg-Larsen *et al*, 1984; Huang *et al*, 2007)

Quanto ao género, apesar de a diferença ser pouco clara na restante literatura, segundo Wong *et al* a ocorrência de HIE supratentorial em homens e mulheres adultos tem uma frequência relativa de 3 para 2, respectivamente. (Wong *et al*, 2009)

### **3.2 Hipertensão Arterial Crónica**

A HTA está descrita como o mais importante factor de risco modificável na ocorrência de hematoma intracerebral especialmente em doentes com idades superiores a 55 anos que tenham interrompido a terapêutica anti-hipertensiva prévia.

A HTA cursa com o desenvolvimento de uma vasculopatia crónica de pequenos vasos denominada arteriolosclerose hiperplásica e caracteriza-se pela deposição de colagénio na túnica média, conduzindo a eventual ruptura da lâmina própria. Por outro lado, o tecido vascular sofre atrofia e fragmentação musculares o que conduz à segmentação, dissecação e degeneração granular e vesicular das células. Consequentemente, desenvolve-se necrose fibrinóide subendotelial que conduz à dilatação focal, com formação dos chamados microaneurismas de *Charcot-Bouchard*, que sofrem ruptura numa minoria dos doentes, levando a hemorragia cerebral. (Cole *and* Yates, 1967; Fisher, 1971; Mizutani *and* Kojima, 2000; Fisher, 2003; Sutherland *and* Auer, 2006)

Além de constituir um factor de risco independente para o desenvolvimento da HIE, ao iniciar-se a hemorragia, a HTA potencia o aumento do volume de hemorragia e relaciona-se com o aumento da pressão intracraniana (PIC). (Herzig *et al*, 2003)

A hipertensão arterial aguda é também uma resposta frequente à hemorragia cerebral, caracterizada pela sua elevada prevalência, natureza auto-limitada e seu significado prognóstico. Um estudo que envolveu 45 330 doentes com HIE, demonstrou que 75% destes

apresentava valores tensionais sistólicos superiores a 140 mmHg e que 20% registavam valores acima dos 180 mmHg. (Qureshi, 2008)

A elevação da pressão arterial sanguínea pode relacionar-se com o desenvolvimento de HIE não só na sua forma crónica como em episódios pontuais em que o doente desenvolve um pico hipertensivo arterial severo. De facto, um pico hipertensivo agudo e severo pode resultar *per se* na disrupção da barreira hematoencefálica com aumento da permeabilidade e edema focais, contribuindo para a ocorrência de AVC hemorrágico, pelo que se considera que um aumento abrupto dos valores tensionais pode resultar na ocorrência de evento hemorrágico cerebral em doentes com ou sem história prévia de HTA. (Adams *and* Powers, 1997; Williams *and* Brust, 2004; Levis *et al*, 2010)

A HTA é, não só um factor de risco independente para o desenvolvimento de HIE, como também exerce poder sinérgico relativo a outros factores de risco tal como o consumo excessivo de álcool, potenciando os seus efeitos. (Herzig *et al*, 2003)

Pelo acima exposto, o controlo da tensão arterial na admissão hospitalar deve ser efectuada de modo cauteloso, uma vez que um tratamento demasiado agressivo pode contrapor a resposta fisiológica do organismo ao evento vascular provocando uma queda acentuada na perfusão cerebral induzindo maior lesão tissular. Qureshi *et al* corroboram esta teoria tendo concluído num seu estudo retrospectivo que uma diminuição brusca da pressão arterial na fase aguda do AVC hemorrágico, no doente já hospitalizado, se associava a um aumento da mortalidade no grupo de pacientes afectados por HIE. (Qureshi *et al*, 1999; Broderick *et al*, 2007)



### **3.3 Angiopatia Amilóide**

A angiopatia amilóide é um factor de risco importante para a ocorrência de HIE constituindo a segunda etiologia mais frequente deste evento cerebrovascular.

Esta patologia é mais habitual na população idosa, constituindo a etiologia da HIE em quase 20% dos doentes com HIE com idade superior a 70 anos. (Manno *et al*, 2005)

A angiopatia amilóide caracteriza-se pela deposição da proteína  $\beta$ -amilóide nas tónicas média e adventícia dos capilares, arteríolas e outros vasos de pequeno e médio calibre do córtex cerebral, meninges e cerebelo. Esta deposição conduz a degeneração fibrinóide vascular, com formação de infiltrado inflamatório crónico, necrose e dilatação segmentar com formação de microaneurismas, que tornam os vasos propensos à ruptura. (Vinters, 1987; Rosand *et al*, 2000)

Esta patologia surge mais comumente como situação esporádica, em doentes de idade avançada, associada a alterações do gene da apolipoproteína E e à doença de Alzheimer, mas também em síndromes familiares afectando indivíduos mais jovens e relacionando-se com mutações do gene que codifica o precursor da proteína amilóide. (Skidmore *and* Andrefsky, 2002; Rost *et al*, 2008)

### **3.4 Níveis plasmáticos de Plaquetas**

Segundo Prodan *et al*, a produção de plaquetas em pacientes com HIE encontra-se diminuída quando comparada com a produção plaquetar em pacientes sem história de HIE indicando a existência de uma correlação inversa entre os níveis plasmáticos de plaquetas e o volume da hemorragia cerebral. Não obstante, os níveis plaquetares plasmáticos não foram

correlacionados com a taxa de mortalidade aos 30 dias em pacientes que desenvolveram HIE. (Prodan *et al*, 2009)

### **3.5 Terapêutica antitrombótica: uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetares**

A hemorragia é a complicação mais temida da terapêutica antitrombótica uma vez que os doentes que desenvolvem HIE se encontrem frequentemente a efectuar este tipo de tratamento.

O uso de anticoagulantes tem vindo a mostrar-se extremamente eficaz na prevenção da doença tromboembólica venosa e na embolia sistémica em pacientes com fibrilhação auricular ou próteses valvulares cardíacas. O agente anticoagulante mais usado é a varfarina que actua pela inibição da conversão da vitamina K. A terapêutica anticoagulante com varfarina aumenta o risco de HIE em cerca de 5 a 10 vezes em relação ao da população em geral, uma vez que o seu uso é responsável por 5-24% dos casos de HIE. Por outro lado, a frequência anual de hemorragia cerebral em doentes medicados com este anticoagulante situa-se entre os 0,3 e os 0,6%. (Nilsson *et al*, 2000; Hirsh, 2001; Punthakee *et al*, 2002; Testai and Aiyagari, 2008; Rosand, 2004)

Além do aumento do risco de ocorrência de HIE, um estudo multicêntrico demonstrou que a deterioração neurológica nas primeiras 24 a 48 horas foi evidente em 50% dos pacientes com HIE associada ao uso de anticoagulante oral com um registo de taxa de mortalidade associada de cerca de 64% aos 6 meses. (Sjoblorn *et al*, 2001)

Ainda que a maioria dos casos de HIE associados ao uso de anticoagulantes tenha ocorrido com valores de *International Normalized Ratio* (INR) dentro dos valores terapêuticos aconselhados, valores mais elevados de INR conduzem a um aumento relativo do

risco de desenvolver HIE pelo que se torna essencial o controlo deste parâmetro nos doentes referidos. (Palareti *et al*, 1996)

Os agentes antiagregantes plaquetares, dos quais são exemplo o ácido acetilsalicílico e o clopidogrel, são os mais frequentemente usados em pacientes com doença cardíaca coronária ou cerebrovascular e foram também implicados na ocorrência de HIE, muito embora esta associação seja menos clara do que no caso dos anticoagulantes. (Lacut *et al*, 2007)

### **3.6 Consumo excessivo de Álcool e Cirrose Hepática**

O abuso crónico de álcool é considerado um factor de risco independente para o desenvolvimento de hemorragia intracraniana.

A maioria dos pacientes que abusam cronicamente do consumo de álcool, especialmente os do género masculino, tendem a subestimar este mesmo consumo. Neste sentido, é possível detectar o consumo diário de 60 g de álcool pelo doseamento plasmático da *Carbohydrate-deficient Transferrin* (CDT), mesmo em períodos de curta abstinência. (Poikolainen, 1985)

O consumo de álcool influencia negativamente a actuação da cascata da coagulação associando também um potencial hipertensivo significativo pelo que se considera que o consumo de álcool é ainda mais nefasto em resultado da sua associação com a HTA. (Gorelick, 1987; Klatsky, 1989; Gill *et al*, 1991; Beaglehole *and* Jackson, 1992; Gillmann *et al*, 1995; Klatsky, 1996; Hillbon, 1998; Thrift *et al*, 1999)

O consumo abusivo de álcool conduz frequentemente ao desenvolvimento de hepatopatia crónica como a cirrose hepática.

A cirrose hepática encontra-se em cerca de 12% dos doentes que sofreram HIE. Esta relação pode ser explicada pelas alterações hemostáticas que com ela se correlacionam, das quais são exemplo a trombocitopenia e a coagulopatia, de tal forma que é aconselhado a que todos os pacientes cirróticos que evidenciem alterações neurológicas recentes e súbitas realizem tomografia computadorizada (TAC) para despiste de HIE como principal diagnóstico diferencial de encefalopatia hepática. (Boudoureques *et al*, 1980; Kaul *and* Munoz, 2000; Wong *et al*, 2007)

#### 4. FISIOPATOLOGIA

Como referido anteriormente, o AVC hemorrágico decorre da ruptura de vasos intracerebrais, frequentemente associada a um ou mesmo vários dos factores de risco supramencionados.

Após a ruptura do vaso e com a progressão da lesão hemorrágica, forma-se um hematoma cujo crescimento se verifica predominantemente nas primeiras 3 horas após o evento, podendo progredir até às 12 horas. Na região envolvente da hemorragia cria-se uma zona de edema e isquémia que aumenta, em 75% dos casos, nas primeiras 24 horas após o início da hemorragia. (Kazui *et al*, 1997; Jebel *et al*, 2002; Qureshi *et al*, 2006)

O hematoma induz a lesão de neurónios e células da glia, seguindo-se mecanismos que conduzem à libertação de neurotransmissores, despolarização de membranas e disfunção mitocondrial. Dependendo da gravidade desta disfunção, a lesão pode encontrar-se num estado de supressão metabólica temporária, chamada fase de hibernação, que poderá evoluir para necrose celular, com focos de apoptose e infiltrado inflamatório.

Numa segunda fase, a paragem da hemorragia é iniciada com activação de mecanismos hemostáticos e de tamponamento associados aos produtos de coagulação, em particular da trombina, que activam a microglia cerca de 4 horas após o início do evento vascular. A microglia activada irá libertar substâncias que induzem a disrupção da barreira hematoencefálica, edema vasogénico e apoptose dos neurónios e células da glia. CONFIRMAR (Graham *et al*, 2000; Fujii *et al*, 2001; Gong *et al*, 2001; Matz *et al*, 2001; Alvarez-Sabin *et al*, 2004; Aronowski and Hall, 2005; Nakamura *et al*, 2005; Nakamura *et al*, 2006; Xi *et al*, 2006; Broderick *et al*, 2007)

Em conjunto, todas as alterações referidas conduzem habitualmente ao aumento da PIC que, quando demasiado elevada, conduz à redução da perfusão cerebral, aumentando o risco global de isquémia cerebral.

A terceira fase corresponde à fase de reperfusão e inicia-se após as primeiras 48 horas, durando até aos 14 dias subsequentes. Por fim, a fase de normalização, que se desenvolve após o 14º dia, onde se verifica o restabelecimento do fluxo sanguíneo nas regiões ainda viáveis. (Qureshi *et al*, 2009)

## 5. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A suspeita clínica da ocorrência de AVC baseia-se numa tríade diagnóstica de existência de factores de risco, início súbito e presença de sinais e sintomas focais característicos, sendo estes causados pela perda de função da área afectada.

O sintoma mais comum associado ao acidente vascular cerebral é a fraqueza súbita ou parestesia da face, membro superior ou membro inferior, geralmente apenas em um dos lados do corpo. Este sintoma pode acompanhar-se de outros, tais como a confusão, afasia, défices visuais, marcha atáxica, tonturas, perda do equilíbrio e coordenação motora, cefaleia severa ou lipotímia.

Os principais factores clínicos que conduzem à suspeita de AVC hemorrágico são o início súbito em actividade, a presença de cefaleia, vômitos, elevação da pressão arterial na admissão hospitalar, perturbação precoce do estado de consciência e ainda a evolução progressiva do quadro. Contudo, a apresentação clínica varia consoante o local afectado pela hemorragia. Assim sendo, uma hemorragia hemisférica profunda cursa habitualmente com hemiparésia contralateral de predomínio braquial, desvio ocular conjugado para o lado contralateral ao da hemiparésia e ipsilateral à lesão, náuseas, cefaleias, vômitos, deterioração progressiva do estado de consciência, afasia global se for o hemisfério esquerdo o afectado ou *neglect* se, pelo contrário, for o hemisfério direito o atingido. A hemorragia hemisférica lobar terá uma clínica variável consoante o hemisfério afectado. Nestes casos, os sintomas mais frequentes são a afasia, hemianópsia, *neglect*, défices visuais e/ou espaciais e cefaleias. (Goldstein *and* Simel, 2005)

A rápida e progressiva deterioração neurológica conduz à perda de consciência, ao desaparecimento do reflexo de engasgamento (*gag reflex*), a presença de sinal de *Babinsky* e

ao compromisso dos reflexos que mantêm as vias aéreas desobstruídas sendo que 30% dos doentes com HIE evidenciam depressão do estado de consciência e/ou disfunção bulbar, que torna necessária a entubação endotraqueal. (Gujjar *et al*, 1998; Rincon *and* Mayer, 2008;)

Após a ocorrência deste tipo de hemorragia, é frequente o aparecimento de febre superior a 38°C, sobretudo em casos em que a hemorragia se expande ao espaço intraventricular. Esta deve ser tratada agressivamente uma vez que se encontra associada a hiperémia, exacerbação do edema cerebral e aumento da pressão intracraniana. (Clasen *et al*, 1974; Rossi *et al*, 2001; Commichau *et al*, 2003)

Ainda que se reconheça a importância semiológica na avaliação do AVC, quer hemorrágico quer isquémico, é crucial a ressalva de que a clínica não é por si só diagnóstica, ainda que fortemente sugestiva. (Goldstein *and* Simel, 2005)



## 6. DIAGNÓSTICO

O reconhecimento e diagnóstico precoce da HIE são essenciais na medida em que a evolução do quadro vascular se dá frequentemente durante as primeiras horas, com elevado potencial de gravidade.

Do diagnóstico do AVC hemorrágico deverá constar a apreciação clínica, física, analítica e imagiológica do doente.

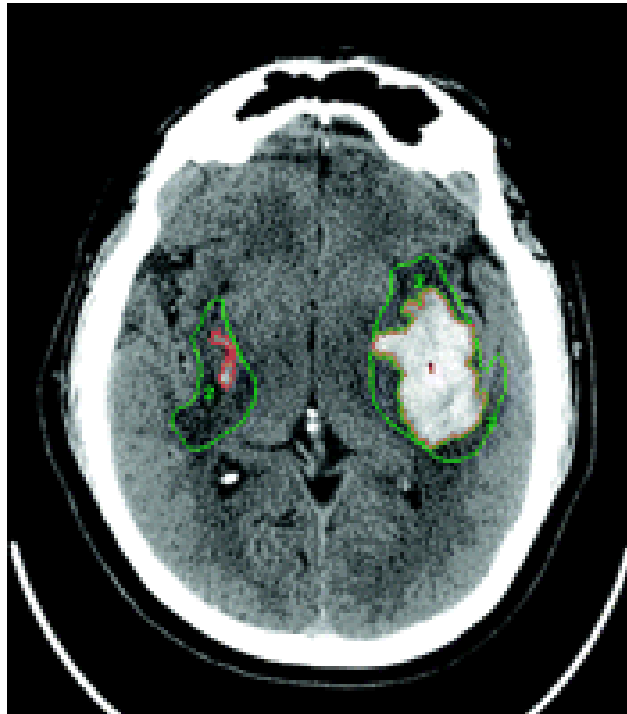
A avaliação clínica inicial deve incluir a pesquisa de sinais e sintomas, mas também a actividade que o paciente realizava aquando do surgimento dos mesmos e a hora a que se iniciou o quadro. Deverá ser questionada a idade, ocorrência ou não de traumatismo, antecedentes de HTA, AVC, diabetes mellitus, consumo excessivo de álcool e de outras drogas como a cocaína, bem como a existência de alterações hematológicas ou outras favorecedoras de hemorragia. Deve também ser inquirida a medicação habitual do doente, com especial ênfase na terapêutica antiagregante ou anticoagulante.

No exame físico deverá ser avaliado o grau de consciência, a intensidade do défice neurológico, a permeabilidade das vias aéreas e os sinais vitais, tais com a tensão arterial e frequência cardíaca.

Em termos analíticos, os pacientes que sofreram HIE devem realizar tão cedo quanto possível hemograma completo, avaliação electrolítica, provas renais e hepáticas, doseamento glicémia, avaliação do tempo de protrombina com a quantificação do INR, protrombinémia, exame toxicológico (sobretudo em jovens adultos), e teste de gravidez nos pacientes do género feminino em idade fértil.

A imagiologia é fundamental para a avaliação urgente do quadro clínico que se apresenta. A TAC e a Ressonância Magnética (RM) estabelecem facilmente o diagnóstico

tendo mostrado potencial semelhante na identificação de HIE. No entanto, a TAC mantém-se como *gold standard* na sua avaliação. (Broderick *et al* 2007)



**Figura 1** Hemorragia Intracerebral observada na TAC

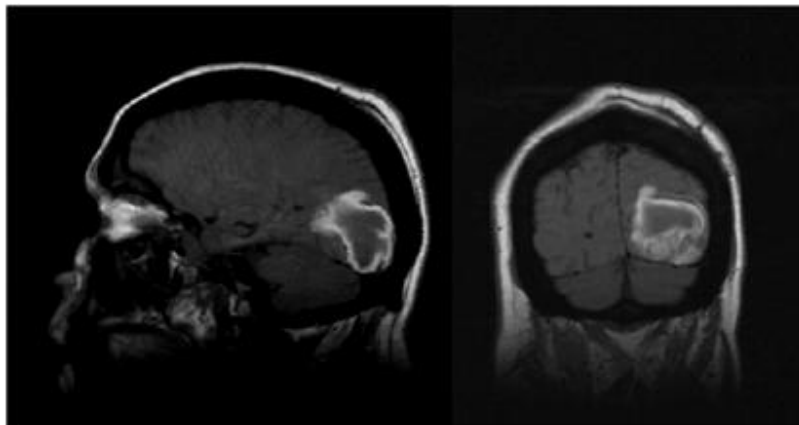
*Adaptado de Zimmerman et al, 2006*

Dentro das suas inúmeras potencialidades, a TAC identifica e avalia a localização da lesão, bem como a sua extensão, volume e grau de edema envolvente. (Rincon *and* Mayer, 2008)

Por outro lado, a TAC define-se como o melhor exame imagiológico para evidenciar a associação de HIE com hemorragia intraventricular, uma complicação que confere pior prognóstico e que afecta 40% dos pacientes. A TAC tem também alta eficácia na detecção de

tumores, especialmente quando administrado produto de contraste, registrando também a possibilidade de realização de angio-TAC e estudo da perfusão cerebral.

Ainda que a TAC seja o exame imagiológico de primeira linha para o diagnóstico de HIE, a RM tem também o seu papel uma vez que se revela superior na identificação de lesões estruturais, na delimitação da região de edema e herniação e na identificação de malformações vasculares, sobretudo malformações cavernosas. (Singer *et al*, 2004; Broderick *et al*, 2007; Qureshi *et al*, 2009)



**Figura 2** Hemorragia Intracerebral observada na RM

*Adaptado de Vallès et al, 2005*

A angiografia de subtração digital (ASD) é um procedimento invasivo associado a algum grau de morbidade pelo que não se justifica a sua realização em todos os pacientes, especialmente nos que têm idade superior a 45 anos e história de hipertensão arterial pré-existente. Não obstante, estudos revelam que uma grande proporção de pacientes que sofreram AVC hemorrágico vão necessitar de diagnóstico imagiológico por ASD. A ASD

deve ser utilizada com critério rigoroso, em pacientes em que se suspeite *à priori* de causas secundárias de HIE tais como malformações arteriovenosas, aneurisma, trombose dural ou cortical, vasculite e, menos frequente, a fístula arteriovenosa dural. Nestes casos, a TAC ou RM prévia poderá revelar sinais que aumentam o grau de suspeição para estas etiologias tais como a presença de hemorragia subaracnoideia ou intraventricular, calcificações ou mesmo hemorragia lobar em pacientes jovens sem história prévia de HTA. (Lavados *et al*, 2005; Rincon *and* Mayer, 2008; Wong *et al*, 2009)

Com o aparecimento da angioressonância (angio-RM), a ASD tem vindo a ser posta de parte. A angio-RM é um procedimento não invasivo, que pode revelar lesões vasculares ocultas como a malformação cavernosa e tumores, reservando-se actualmente a ASD aos pacientes em que exista suspeita de aneurisma intracraniano periférico, ou àqueles que necessitarão de avaliação mais detalhada da angioarquitectura cerebral. (Wun *et al*, 2008; Wong *et al*, 2009)

Sendo a TAC o exame *gold standard* para efectuar o diagnóstico da HIE, a decisão acerca de quando e quais os exames complementares de diagnóstico adicionais se devem efectuar para determinar a etiologia da HIE baseia-se em três factores: idade do paciente, localização da hemorragia identificada por TAC ou RM e existência ou não de antecedente de HTA prévia ao AVC hemorrágico. (Halpin *et al*, 1994; Zu *et al*, 1997)

## 7. PROGNÓSTICO

A HIE é sem dúvida, o tipo de AVC com pior prognóstico e que condiciona no doente a ocorrência de sequelas mais incapacitantes.

Durante as primeiras horas após o evento hemorrágico, os resultados a longo prazo são imprevisíveis. Não obstante, a HIE associa-se a elevadas taxas de mortalidade e morbidade, sendo diversos os estudos que comprovam o seu mau prognóstico. (Kamal *et al*, 2003)

A mortalidade aos 30 dias situa-se entre os 35% e os 52% sendo que a maioria dos óbitos ocorre ao longo das primeiras 24-48 horas. (Broderick *et al*, 2007; Steiner *and* Juttler, 2008)

A mortalidade no primeiro ano situa-se entre os 42% e os 65%, aos 10 anos é de cerca de 82% e aos 16 anos de aproximadamente 90%. Da pequena percentagem de doentes que sobrevive a este evento cerebrovascular, 30% permanecem totalmente dependentes nas actividades de vida diária e na satisfação das necessidades humanas básicas, sendo que apenas 21% dos doentes recuperarão a sua capacidade funcional aos 6 meses. (Fogelholm *et al*, 2005; Flaherty *et al*, 2006; Broderick *et al*, 2007; Steiner *and* Juttler, 2008; Testai *and* Aiyagari, 2008)

Além da morbi-mortalidade associadas a esta patologia, ela acarreta também um risco de recorrência que se situa entre os 4% e os 7% no período de 30 dias a 5 anos, sendo que se associa a maior risco de recorrência a HIE associada a angiopatia amilóide, alterações da coagulação e malformações da angioarquitectura cerebral sendo o risco anual associado a este de 18%. (Al-Shahi *and* Warlow; 2001 *and* Dennis, 2003)

Além da HIE ser por si só uma patologia com mau prognóstico, distintos e numerosos são os factores que, se presentes, acarretam um prognóstico mais reservado.

A febre mantida após o evento, o aumento acentuado da PIC e a diminuição da perfusão cerebral são factores de mau prognóstico. (Schwarz S *et al*, 2000; Dennis M, 2003; Rincon *and* Mayer, 2008)

De igual modo, a hiperglicémia na admissão hospitalar foi associada a um aumento da mortalidade aos 30 dias por Fogelholm *et al*, quer em pacientes previamente diabéticos quer em pacientes não diabéticos. (Fogelholm *et al*, 2005)

Outros factores de mau prognóstico são o mau estado geral do doente antes do evento vascular, a gravidade da hemorragia e também a associação de hemorragia intraventricular, encontrando-se, juntamente com a idade avançada, associados ao aumento da mortalidade.

Por seu turno, a HIE associada a terapêutica prévia anticoagulante ou antiagregante, tem também pior prognóstico estando associada a maior risco de morte hospitalar. (Dennis, 2003; Rincon *and* Mayer, 2008; Creutzfeldt *et al*, 2009)

A mortalidade por HIE é mais frequente em doentes idosos em estado comatoso e nos doentes que evidenciam quadros neurológicos graves com alterações tão significativas quanto o desvio ocular conjugado, a hemiplegia com afasia global ou hemiplegia com *neglect*.

Para Broderick *et al* e Diringer *et al*, o volume da hemorragia, o grau na Escala de Glasgow na admissão hospitalar, a presença de hidrocefalia e/ou hemorragia intraventricular, são os mais poderosos indicadores prognósticos de mortalidade aos 30 dias. (Broderick *et al*, 1993; Diringer *et al*, 1998)

A área de edema que rodeia o hematoma aumenta paralelamente com o aumento deste durante as primeiras 24 horas após o evento vascular. No entanto, e ao contrário do que se poderia prever, o crescimento desta região hipodensa na TAC não se correlacionou com pior prognóstico. (Broderick *et al*, 2007)

Ao contrário de todos os factores supracitados, a localização cortical da HIE, a disfunção neurológica moderada e a presença de baixos níveis de fibrinogénio, associam-se a um melhor prognóstico da HIE, tanto nas hemorragias de médio como nas de grande volume. (Castellanos *et al*, 2005)

## **8. OPÇÕES DE TRATAMENTO: TRATAMENTO MÉDICO E CIRÚRGICO**

O tratamento tem sido controverso ao longo das décadas, tendo sido efectuados vários estudos no sentido de comprovar a maior eficácia dos diferentes tratamentos médicos, cirúrgicos ou de uma combinação de ambos.

Porém, quer o tratamento médico quer o tratamento cirúrgico devem visar determinados propósitos que lhes serão comuns. Assim, o tratamento da HIE deve ter por objectivo controlar a hemorragia durante as primeiras horas que correspondem a um período crítico no desenvolvimento fisiopatológico da doença.

Por outro lado, poderá ser importante remover o sangue acumulado no parênquima e ventrículos para eliminar factores químicos e mecânicos que causam potencial dano cerebral e tratar as complicações que se associam à sua presença, tais como a PIC e a diminuição da perfusão cerebral.

É também fulcral promover um bom tratamento de suporte de todos os doentes, especialmente nos doentes com dano cerebral grave o que deve incluir a manutenção de bons níveis de oxigenação, valores de glicémia controlados, manutenção da desobstrução das vias aéreas, controlo da febre e da malnutrição e a profilaxia da trombose venosa profunda.

Paralelamente, o *status* neurológico dos doentes deve ser avaliado regularmente recorrendo a escalas oficiais e direccionadas tais como a Escala de Glasgow e a *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS).

### **8.1 Tratamento Médico**

A Terapêutica médica visa o controlo da HTA com redução dos seus valores, a reversão de coagulopatia pré-existente ou reversão do *status* pro-hemorrágico associado a



tratamento antitrombótico, o controlo da PIC, o uso da fluidoterapia, o controlo da febre e da glicémia, a profilaxia de convulsões e trombose venosa profunda, o suporte nutricional e menos frequentemente o uso de vasopressores nos casos em que o doente se apresente em choque.

Os doentes com HIE apresentam elevado risco de obstrução das vias aéreas pelo que é advogada a vigilância adequada das mesmas e da ventilação no sentido de evitar a ocorrência de aspiração, hipoxémia e hipercápnia que conduzem frequentemente à necessidade de intubação.

Segue-se uma breve descrição do tratamento da HIE preconizado actualmente.

- Tratamento da HTA: o primeiro motivo racional para reduzir os valores da tensão arterial prende-se com o facto de valores elevados da mesma se associarem a expansão da hemorragia nos locais de potencial sangramento.

Ainda que seja reconhecido o benefício deste tratamento, antes de o efectuar deve ser avaliado se é maior o risco de expansão hemorrágica com valores elevados de tensão arterial ou, por outro lado, se é maior o risco de provocar isquémia cerebral uma vez que a redução dos valores tensionais se pode associar a diminuição da perfusão cerebral.

Desta forma, a tensão arterial deve ser reduzida agressiva mas cuidadosamente, de forma a diminuir o risco de hipoperfusão. Para isso, deve ter-se em conta que esta não deve sofrer um decréscimo superior a 15-30% nas primeiras 24 horas, pois um decréscimo superior encontrou-se associado a aumento da taxa de mortalidade associada à HIE. (Powers *et al*, 1999; Qureshi AI *et al*, 1999; Broderick *et al*, 2007; Qureshi AI *et al*, 2009)

- Tratamento da Hipertensão Intracraniana: o tratamento deverá ser iniciado por métodos menos agressivos e recorrendo-se a métodos progressivamente mais agressivos quanto maior for a deterioração do estado do paciente, sendo que os doentes em coma devem ter monitorização constante da PIC.

Do tratamento de primeira linha consta a elevação da cabeceira a 30° posicionando a cabeça na linha média e evitando a sua lateralização, o que aumenta o fluxo jugular.

Se a PIC se mantiver elevada, deverá optar-se pela aplicação em bólus de 1 a 1,5g/kg de manitol a 20% seguido de bólus de 0,25 a 1g/kg tantas vezes quantas as necessárias segundo os valores da PIC. Além de diminuir a PIC, a utilização de manitol aumenta a pré-carga cardíaca, diminui a viscosidade sanguínea e diminui o volume cerebrovascular. (Broderick *et al*, 2007)

Nos casos de PIC elevada e de difícil tratamento, pode decidir-se pelo uso de barbitúricos que reduzem a actividade metabólica cerebral e, por conseguinte, reduzem o volume e o fluxo de sangue cerebrais necessários. Um dos barbitúricos de referência e mais frequentemente recomendados é o pentobarbital em bólus de 5mg/kg a cada 15 a 30 minutos, até se obter um valor controlado da PIC, após o qual se opta por infusão contínua de pentobarbital a 1-4 mg/kg/h, acompanhada de monitorização com electroencefalograma. (Rincon *and* Mayer, 2008)

Quando os barbitúricos falham e a elevação da PIC se evidencia refractária à terapêutica, pode recorrer-se à hipotermia provocada que é mais eficaz entre os 32°C e os 34°C. No entanto, a hipotermia em uso prolongado associa-se a complicações que não podem ser desprezadas como íleus, hipercaliémia, hipotensão, hiperglicémia, arritmias e coagulopatia, pelo que alguns autores sugerem que a temperatura deve ser

mantida entre os 34°C e os 36°C, se necessário por mais de 24-48 horas para evitar este tipo de complicações. (Shiozaki *et al*, 1993; Schwab *et al*, 2001; Broderick *et al*, 2007)

Nos doentes em que a elevação da PIC se associa a hemorragia intraventricular e/ou hidrocefalia, deve ser considerada a drenagem do líquido cefalorraquidiano com o cuidado de evitar herniação, com o objectivo de manter a PIC inferior a 15 mmHg (Liliang *et al*, 2001)

Ao aplicar os diferentes tratamentos com vista à redução da hipertensão intracraniana, deve ter-se em conta que quanto mais agressiva a terapêutica, maior a necessidade dos efeitos da mesma serem monitorizados com aferência sistemática dos valores da PIC e da perfusão cerebral.

Por outro lado, a aplicação de fluidoterapia deve ser vigiada uma vez que no seu seguimento se pode registar um *overload* de fluidos por falência renal ou cardíaca, desequilíbrio ácido-base e alterações electrolíticas.

- Terapêutica Trombolítica Intraventricular: habitualmente, o tratamento de hidrocefalia e de hemorragia intraventricular é realizado através da derivação ventricular externa. No entanto, os resultados desta terapêutica mantêm-se limitados pelo que foi estudada a administração intraventricular, através deste dreno, de uroquinase a cada 12 horas. A uroquinase é uma enzima proteolítica que actua convertendo o plasminogénio em plasmina tendo por isso um efeito trombolítico. Esta substância é utilizada com o objectivo de reduzir o tamanho do hematoma pois acelera a *clearance* da hemorragia. (Naff *et al*, 2000)

Uma outra opção é a administração de um inibidor directo do plasminogénio (t-PA) como a alteplase que, apesar de ainda não existirem estudos randomizados, tem sido utilizada. Tem sido observado que a aplicação de 1 mg de t-PA via cateter intraventricular a cada 8 horas parece promissora. Já doses de 3 mg encerram um risco demasiado elevado de hemorragia para ser considerada a sua utilização na prática clínica. (Rincon *and* Mayer, 2008)

- Terapêutica Hemostática: para ser efectiva, a terapêutica hemostática deve ser aplicada tão precocemente quanto possível após o evento vascular. Uma das substâncias em estudo é o Factor VII recombinante que se associou a uma redução da mortalidade a 90 dias de 38% e uma melhoria significativa no prognóstico a 90 dias. Porém, associou-se a um aumento de 5% dos eventos tromboembólicos. (Mayer *et al*, 2005).

No entanto, há estudos que evidenciam que embora se registre a diminuição do volume do hematoma com terapêutica, esta não altera a mortalidade a longo prazo. (Mayer *et al*, 2008)

Doentes com trombocitopenia ou disfunção plaquetar devem ser tratados com dose única de desmopressina, transfusões de plaquetas ou ambas. (Mannucci *et al*, 1983)

- Reversão da terapêutica antitrombótica (reversão do *status* pro-hemorrágico): os doentes que efectuam tratamento antitrombótico devem receber tão cedo quanto possível plasma fresco congelado ou complexo concentrado de protrombina, que inclui os factores II, VII, IX, X e vitamina K. O complexo concentrado de protrombina normaliza mais rapidamente os valores de INR comparativamente ao plasma fresco congelado e pode ser administrado em menores volumes. No entanto, associa-se a

maior risco de coagulação vascular disseminada e tem um custo demasiado elevado. (Fredriksson *et al*, 1992; Makris *et al*, 1997; Heit, 2001; Yasaka *et al*, 2002)

Pacientes medicados com varfarina têm maior risco associado de desenvolver HIE se não se diminuir o INR rapidamente para valores inferiores a 1,4. O factor VII recombinante tem sido usado com bons resultados para reverter o efeito do fármaco, sobretudo para tornar mais célere a intervenção cirúrgica. Quando utilizado, deve ser administrado como adjuvante da vitamina K e com reposição dos factores da coagulação uma vez que os seus efeitos têm a durabilidade de apenas algumas horas.

O efeito da heparina não fraccionada ou da heparina de baixo peso molecular como terapêutica antitrombótica deve ser revertido recorrendo ao sulfato de protamina, cuja dose se relaciona com o tempo decorrido desde a última administração de heparina. (Wakefield *and* Stanley, 1996; Sorensen *et al*, 2003; Freeman *et al*, 2004; Broderick *et al*, 2007)

- Fluidoterapia: a terapêutica *standard* para recuperar e otimizar a euvolemia, deve passar pela administração de solução salina a 0,9% aproximadamente a 1 ml/kg/h, sendo controlada a diurese que se deseja superior a 0,5 cc/kg/h. A osmolaridade deve ser aferida regularmente durante a reposição da volémia. Se esta registar uma hiposmolaridade inferior a 280 mOsm/L, deve ser tratada agressivamente com manitol ou com solução salina hipertónica a 3%.

A volémia deve ser monitorizada através do balanço hídrico e de medições regulares do peso do doente, com a intenção de manter a pressão venosa central entre os 5 e os 8 mmHg. (Rincon *and* Mayer, 2008)

- Profilaxia de Convulsões: após o evento vascular, regista-se uma alta incidência de convulsões (4,2% dos doentes, elevando-se para os 8,1% aos 30 dias). Esta situação neurológica encontra-se mais frequentemente associada a hemorragias de localização lobar.

Ao ocorrer uma convulsão na fase aguda da patologia, esta deve ser tratada inicialmente com uma benzodiazepina, como o lorazepam 0,05 a 0,1 mg/kg, seguida de fenitoína a 20 mg/kg.

Vários autores advogam a terapêutica antiepiléptica profilática por um breve período após a HIE, uma vez que esta se associou à redução da ocorrência de crises convulsivas. (Broderick *et al*, 2007; Rincon *and* Mayer, 2008)

- Redução da Temperatura: após a ocorrência de HIE, é frequente a elevação da temperatura corporal. A febre mantida, superior a 38,3°C, deve ser tratada agressivamente uma vez que se associa a pior recuperação por parte do doente que se correlaciona com o dano isquémico provocado e também contribui para o aumento da PIC. (Szcudlik *et al*, 2002; Broderick *et al*, 2007)

A hipotermia melhora o dano cerebral, permite uma maior resistência celular a períodos de privação de oxigénio e diminui o edema. Deve, por isso, usar-se paracetamol para controlar a febre com especial atenção aos doentes com hepatopatia nos quais o paracetamol pode contribuir para o agravamento da lesão hepática. (Diringer, 2004)

- Tratamento da Hiperglicémia: a hiperglicémia registada aquando da admissão hospitalar é um factor frequente e preditivo da mortalidade aos 30 dias em doentes

previamente diabéticos e não diabéticos que tenham sofrido AVC hemorrágico pelo que se deve proceder ao seu controlo tão rigoroso quanto possível.

Apesar de ainda não existirem estudos apropriados que indiquem quais os valores ideais de glicémia nestes doentes, a sua redução não se deve efectuar de forma demasiado agressiva devido ao risco da ocorrência de hipoglicémia, associada a graves complicações.

Segundo as *guidelines* da *American Heart Association*, deve ser administrada insulina no sentido de manter os valores da glicémia inferiores a 140 mg/dl sendo sugerido por Broderick *et al* que estas indicações são provavelmente adequadas às situações de HIE. (Broderick *et al*, 2007; Rincon *and* Mayer, 2008)

- Sedação: o recurso à sedação tem por objectivo minimizar a dor e a agitação do doente e permitir a intubação se necessária. O regime mais frequentemente recomendado é a combinação endovenosa de opióides de acção rápida para analgesia, como o fentanilo 1 a 3 µg/kg/h, juntamente com propofol 0,3 a 3 mg/kg/h, para diminuir a agitação. (Broderick *et al*, 2007; Rincon *and* Mayer, 2008)
- Profilaxia de Trombose Venosa Profunda e Tromboembolia Pulmonar: os doentes que sofreram AVC hemorrágico têm elevado risco de desencadear fenómenos tromboembólicos derivados do longo período de imobilização e da paralisia que se pode associar ao próprio AVC. Inicialmente, pode aplicar-se compressão pneumática intermitente para reduzir a ocorrência destes eventos.

Quando a hemorragia cerebral estiver controlada, pode iniciar-se uma dose baixa de heparina subcutânea (5000U), após o segundo dia, o que reduz a incidência da doença tromboembólica sem aumentar a hemorragia intracraniana. Se a função renal do

doente for normal, enoxaparina 40 mg em dose diária, pode ser uma alternativa exequível. (Broderick *et al*, 2007; Rincon *and* Mayer, 2008)

- Suporte Nutricional: geralmente os doentes com HIE sofrem de malnutrição e aumento acentuado do catabolismo proteico. Para evitar estas situações deve iniciar-se alimentação parenteral adequada dentro de 48 horas após a ocorrência do AVC hemorrágico.

## **8.2 Tratamento Cirúrgico**

A intervenção neurocirúrgica tem tido utilização controversa ao longo das décadas. De facto, o tratamento cirúrgico da HIE tem sido recomendado sobretudo para hematomas lobares extensos que causam alterações do estado de consciência, hematomas que provocam deterioração rostro-caudal e hematomas que cursam com hidrocefalia sintomática. Nos dois primeiros casos procede-se à evacuação do hematoma. No último, o método recomendado é a derivação ventricular externa.

- Derivação Ventricular Externa: esta modalidade terapêutica consiste na colocação de um dreno externo no espaço intraventricular que pode ser, frequentemente, uma medida urgente para evitar a morte do doente.

A colocação deste dreno associa-se a elevado risco de infecção e hemorragia pelo que se deve seguir tão precocemente quanto possível da introdução de *shunt* ventriculoperitoneal para diminuir a incidência de complicações se o doente estiver dependente do *shunt*.

A drenagem intraventricular deve ser realizada de urgência nos doentes em estado comatoso, com hemorragia intraventricular e/ou hidrocefalia aguda, associados a HIE.



(Liliang *et al* 2001; Broderick *et al*, 2007; Rincon *and* Mayer, 2008; Qureshi *et al*, 2009)

- Hemicraniotomia Descompressiva: segundo Rincon *and* Mayer, esta opção de tratamento pode ser considerada em doentes com hemorragias lobares extensas com efeito de massa significativo e deterioração neurológica, apesar de não ser o método mais apropriado. (Rincon *and* Mayer, 2008)
- Craniotomia: a evacuação do hematoma por craniotomia foi defendida por vários autores ao longo do tempo, como um método adequado para o tratamento da HIE. No entanto, mais recentemente, têm sido realizados múltiplos estudos que demonstram que esta premissa pode ser controversa. De facto, segundo Fernandes *et al* a intervenção cirúrgica em HIE supratentorial não se associa a benefício comprovado para o doente. (Fernandes *et al*, 2000)

Também as *guidelines* da *American Stroke Association Stroke Council* e as recomendadas por Steiner *et al* não aconselham a evacuação do hematoma por craniotomia nas primeiras 96 horas após o evento. Ambas sugerem que a craniotomia poderá ser uma opção cirúrgica efectiva para doentes com hemorragia lobar até 1 cm da superfície, sobretudo em doentes com bom *status* neurológico que começam a sofrer deterioração rapidamente progressiva. (Steiner *et al*, 2006; Broderick *et al*, 2007)

Por outro lado, Morgenstern *et al*, afirmam que a realização precoce de craniotomia está associada a aumento do risco de recorrência da hemorragia, tendo Broderick *et al* postulado que não há evidência actual de que este tipo de intervenção se associe a

melhores resultados e a melhoria do prognóstico quando efectuada nas primeiras 7 horas após o AVC hemorrágico. (Morgenstern *et al*, 2001; Broderick *et al*, 2007)

- Cirurgia Minimamente Invasiva: têm sido analisados, em vários estudos, métodos cirúrgicos minimamente invasivos para o tratamento de HIE no sentido de facilitar a abordagem técnica e reduzir as complicações associadas a tratamentos cirúrgicos mais agressivos e invasivos.

A cirurgia minimamente invasiva tem múltiplas e diferentes vantagens entre as quais a redução do tempo de cirurgia, a possibilidade de realização sob anestesia local e a redução do trauma cirúrgico induzido sobretudo em lesões profundas. Em conjunto, estas faculdades podem permitir a evacuação precoce do hematoma relativamente aos métodos mais invasivos, reduzindo o dano celular provocado pela presença de sangue a nível cerebral.

A aspiração endoscópica foi desenvolvida em diferentes estudos que demonstraram uma redução da taxa de mortalidade efectiva aos 6 meses apesar de ser mais eficaz em hematomas superficiais e em doentes com menos de 60 anos de idade. (Auer *et al*, 1989; Qureshi *et al*, 2009)

Steiner *et al* reconhecem o benefício deste método quando aplicado num período de 12 horas após o evento hemorrágico, em hemorragias profundas que produzem efeito de massa. (Steiner *et al*, 2006)

A evacuação endoscópica mostrou estar associada a melhoria significativa na qualidade de vida dos doentes com hematomas de pequeno volume ainda que não se tenha associado a diferença marcada na taxa de mortalidade aos 2 anos, quando comparada ao tratamento médico. (Broderick *et al*, 2007)

A terapêutica trombolítica associada a aspiração cirúrgica foi analisada num estudo desenvolvido por Zucarello *et al*, onde os doentes do grupo cirúrgico com terapêutica trombolítica seguida de aspiração cirúrgica, obtiveram melhores resultados em termos de mortalidade do que os do grupo sujeito a tratamento médico. (Zucarello *et al*, 1999)

Por outro lado, a administração de uroquinase nas primeiras 72 horas após a ocorrência de AVC hemorrágico em doentes com *score* de 5 na Escala de Glasgow e hematomas com volume de hemorragia superior a 10 ml, seguida de aspiração cirúrgica, reduziu significativamente as dimensões do hematoma e a taxa de mortalidade inicial sem evidenciar, porém, uma melhoria expressiva ao nível prognóstico a longo prazo. (Rincon *and* Mayer, 2008)

Lippitz *et al*, Schaller *et al* e Vespa *et al*, reportaram, em estudos piloto realizados em humanos, que a administração de t-PA na cavidade onde se encontra o hematoma seguida de aspiração cirúrgica nas primeiras 12-24 horas após o evento, através de cateter colocado previamente, provocava redução do hematoma em cerca de 85% nas primeiras 48-96 horas após a realização da técnica.

Lippitz *et al* utilizaram a dose *standard* de 3 mg de t-PA em 3 ml de solução salina a 0,9%. Após a primeira administração, o t-PA poderia ser repetidamente administrado a cada 24 horas por um período de 24-72 horas, estando dependente do volume residual após a primeira aplicação.

Schaller *et al* preconizaram que a dose de t-PA administrada deveria ser função do diâmetro máximo do hematoma, correspondendo a cada centímetro deste 1 mg daquele. As repetidas administrações seriam progressivamente em menores doses de

acordo com a regressão esperada e observada do hematoma. (Lippitz *et al*, 1994; Schaller *et al*, 1995; Vespa *et al*, 2005)

Actualmente está a ser desenvolvida a metanálise *MISTIE* que tem por objectivo integrar os resultados dos estudos acima referidos. (Morgan *et al*, 2008)

Não obstante, as conclusões do mais recente estudo sobre o tratamento de HIE (*STICH*) indicam que actualmente a craniotomia, enquanto tratamento cirúrgico, mantém melhores resultados do que os referidos métodos.

## 9. DISCUSSÃO: TRATAMENTO MÉDICO VS. CIRÚRGICO

Ao longo do tempo, vários investigadores têm tentado estabelecer a supremacia do tratamento médico relativamente ao cirúrgico e vice-versa, tendo obtido diferentes resultados.

McKissock *et al* realizaram em 1961 o primeiro estudo prospetivo randomizado com 180 doentes, que concluiu que o tratamento cirúrgico não evidenciava benefício quando comparado com o tratamento médico. Por outro lado, Auer *et al* registaram, em 1989, resultados contrários ao anterior, num estudo com 100 doentes que testou a técnica cirúrgica endoscópica relativamente ao tratamento médico. Juvela *et al* empreenderam no mesmo ano, um estudo com 52 doentes que obteve resultados opostos aos de Auer *et al*. No entanto, concluiu-se que este estudo era de dimensão demasiado reduzida para ser estatisticamente válido. (McKissock *et al*, 1961; Auer *et al*, 1989; Juvela *et al*, 1989)

O tratamento cirúrgico tem sido aconselhado ou considerado como modalidade terapêutica válida em situações específicas. Habitualmente, este tipo de tratamento aparenta melhores resultados quando aplicado a hematomas lobares extensos que causam alteração do estado de consciência, hematomas que provocam deterioração rostro-caudal e hematomas que cursam com hidrocefalia.

A hemicraniotomia descompressiva tem sido considerada para hematomas lobares com efeito de massa significativo não sendo, no entanto, a modalidade terapêutica reconhecida como *gold standard* nestas situações. (Rincon *and* Mayer, 2008)

Pelo contrário, a craniotomia é reconhecida como uma possibilidade terapêutica para hemorragias lobares até 1 cm da superfície, em doentes cujo *status* neurológico se deteriore progressiva e rapidamente. (Steiner *et al*, 2006; Broderick *et al*, 2007)

A aspiração endoscópica parece ser também mais eficaz em hemorragias superficiais e de pequeno volume, sobretudo em doentes com menos de 60 anos e em hematomas profundos com efeito de massa quando realizada durante as primeiras 12 horas, não tendo evidenciado, porém, resultados superiores ao da craniotomia. (Auer *et al*, 1989; Steiner *et al*, 2006; Qureshi *et al*, 2009)

Quando comparadas, a terapêutica trombolítica intraventricular e a derivação ventricular externa apresentam resultados distintos. No primeiro caso, a terapêutica tem vindo a ser testada com bons resultados diminuindo a mortalidade aos 30 dias. No segundo, os resultados têm sido desanimadores mostrando porém alguma vantagem em indivíduos comatosos com hemorragia intraventricular e ou hidrocefalia associadas à HIE. (Naff *et al*, 2000)

Perante a necessidade de estabelecer, ao nível da comunidade científica um consenso acerca de qual ou quais os tratamentos mais vantajosos, foi desenvolvido o estudo aleatório *STICH* envolvendo mais de 1000 doentes, com o objectivo de comparar o tratamento cirúrgico precoce e o tratamento médico em doentes com HIE supratentorial.

Segundo as conclusões do referido ensaio clínico, nos doentes com HIE supratentorial, o prognóstico não difere significativamente entre o grupo de doentes submetido a tratamento médico e o grupo submetido a tratamento cirúrgico. Foi identificado igualmente um subgrupo composto por doentes sujeitos a tratamento cirúrgico, cujo hematoma apresentava uma localização mais superficial (até 1 cm da superfície cortical), apresentando este subgrupo um benefício relativo de 29%.

O estudo *STICH*, em conjunto com outros estudos de menores dimensões acima referidos, permitiu concluir também que, no cômputo geral e mesmo nas estimativas mais optimistas, a cirurgia não parece ser a melhor opção para o tratamento da HIE supratentorial

no adulto e é, potencial e provavelmente lesiva para os doentes, especialmente os que se encontram em estado comatoso, chegando mesmo a ser afirmado no STICH que doentes com *score* entre 5 e 8 na Escala de Glasgow tendem a ter melhores resultados com o tratamento médico. (Mendelow *et al*, 2005)

## 10. CONCLUSÃO

Apesar do tratamento médico apresentar actualmente vantagem relativamente ao tratamento cirúrgico, ainda não é contudo possível afirmar à luz do conhecimento actual que seja mais efectivo em todas as situações, pelo que se conclui que são de momento necessários mais estudos em diversas áreas para colmatar o conhecimento actual sobre este campo em particular.

Torna-se prioritário o desenvolvimento de exames imagiológicos complementares de diagnóstico como a RM tridimensional, de alta resolução e em tempo real, para melhor compreensão do desenvolvimento da HIE, tendo em vista um superior conhecimento sobre a patologia que, certamente, trará novas orientações terapêuticas em potencial. (Qureshi *et al*, 2009)

Várias são as opções que estão presentemente em estudo e das quais se aguardam os resultados. O estudo *Clot Lysis Evaluating Accelerated Resolution on Intraventricular Hemorrhage (MISTIE)* de Morgan *et al*, é um ensaio multicêntrico actualmente na fase II, que pretende definir a dose óptima e segura de t-PA e qual a frequência adequada da sua administração via cateter intraventricular externo. (Morgan *et al*, 2008)

Encontra-se também em curso o projecto *STICH-II* que surgiu no seguimento das conclusões do ensaio *STICH*, com o objectivo de comparar a eficácia do tratamento médico e cirúrgico em doentes adultos com HIE supratentorial superficial (até 1 cm da superfície cortical), cujos resultados se aguardam com expectativa. (Mendelow *et al*, 2005; Broderick *et al*, 2007)

Ainda que a história natural da doença se associe a um mau prognóstico, verifica-se na comunidade científica actual um certo optimismo quanto ao futuro do seu tratamento, baseado no conhecimento mais aprofundado da fisiopatologia da HIE e no desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico para ela direccionados. Diversos investigadores defendem que um



melhor entendimento acerca do processo pelo qual o hematoma se desenvolve, da importância da inflamação desencadeada pela coagulação e produtos da degradação do sangue, dos efeitos deletérios da febre e da hiperglicémia, poderá no futuro conduzir à descoberta de alvos de tratamento específicos. (Rincon *and* Mayer, 2008)

Outras abordagens requerem também estudos ulteriores, relativamente à terapêutica trombolítica na HIE com hemorragia intraventricular, à cirurgia minimamente invasiva para lise do coágulo, à procura de anti-inflamatórios direccionados para o tipo característico de inflamação provocada pelos produtos da coagulação que induzem dano cerebral peri-hematoma. (Rincon *and* Mayer, 2004)

Conclui-se, pelo acima exposto, serem necessários novos estudos clínicos no sentido de obter resultados consistentes que suportem a vantagem clara dos métodos terapêuticos médicos contra os métodos cirúrgicos actualmente utilizadas no tratamento dos doentes.

Apesar de aparentemente superior, a terapêutica médica pode, em casos seleccionados, ver-se ultrapassada na sua eficácia pelas técnicas cirúrgicas presentemente disponíveis.

## REFERÊNCIAS

- Adams RE, Powers WJ (1997) Management of hypertension in acute intracerebral hemorrhage. *Crit Care Clin* 13:131-161
- Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T (1980) Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 58:113-130
- Al-Shahi R, Warlow C (2001) A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. *Brain* 124:1900-1926
- Alvarez-Sabin J, Delgado P, Abilleira S, Molina CA, Arenillas J, Ribo M, Santamarina E, Quintana M, Monasterio J, Montaner J (2004) Temporal profile of matrix metalloproteinases and their inhibitors after spontaneous intracerebral hemorrhage: relationship to clinical and radiological outcome. *Stroke* 35:1316-1322
- Aronowski J, Hall CE (2005) New horizons for primary intracerebral hemorrhage treatment: experience from preclinical studies. *Neurol Res* 27:268-279
- Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G, Holzer P, Bone G, Mokry M, Korner E, et al. (1989) Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg* 70:530-535
- Beaglehole R, Jackson R (1992) Alcohol, cardiovascular diseases and all causes of death: a review of the epidemiological evidence. *Drug Alcohol Rev* 11:275-289
- Boudouresques G, Hauw JJ, Meininger V, Escourolle R, Pertuiset B, Buge A, Lhermitte F, Castaigne P (1980) Hepatic cirrhosis and intracranial hemorrhage: significance of the association in 53 pathological cases. *Ann Neurol* 8:204-205

- Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M (2007a) Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 38:2001-2023
- Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R (1992) The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 326:733-736
- Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G (1993) Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 24:987-993
- Broderick JP, Deringer MN, Hill MD, Brun NC, Mayer SA, Steiner T, Skolnick BE, Davis SM (2007b) Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis. *Stroke* 38:1072-1075
- Brott T, Thalinger K, Hertzberg V (1986) Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 17:1078-1083
- Castellanos M, Leira R, Tejada J, Gil-Peralta A, Davalos A, Castillo J (2005) Predictors of good outcome in medium to large spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhages. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:691-695
- Cole FM, Yates P (1967) Intracerebral microaneurysms and small cerebrovascular lesions. *Brain* 90:759-768

- Commichau C, Scarmeas N, Mayer SA (2003) Risk factors for fever in the neurologic intensive care unit. *Neurology* 60:837-841
- Creutzfeldt CJ, Tirschwell DL (2008) Intracerebral hemorrhage: balancing death versus disability. *Crit Care Med* 36:2214-2215
- Creutzfeldt CJ, Weinstein JR, Longstreth WT, Jr., Becker KJ, McPharlin TO, Tirschwell DL (2009) Prior antiplatelet therapy, platelet infusion therapy, and outcome after intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 18:221-228
- Dennis MS (2003) Outcome after brain haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 16 Suppl 1:9-13
- Diringer MN (2004) Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med* 32:559-564
- Diringer MN, Edwards DF, Zazulia AR (1998) Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 29:1352-1357
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS (2003) Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2:43-53
- Fernandes HM, Gregson B, Siddique S, Mendelow AD (2000) Surgery in intracerebral hemorrhage. The uncertainty continues. *Stroke* 31:2511-2516
- Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, Olkers P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Rother J, Hacke W, Sartor K (2004) Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 35:502-506

- Fisher CM (1971) Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol* 30:536-550
- Fisher CM (2003) Hypertensive cerebral hemorrhage. Demonstration of the source of bleeding. *J Neuropathol Exp Neurol* 62:104-107
- Foerch C, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T (2006) Pretreatment with antiplatelet agents is not independently associated with unfavorable outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 37:2165-2167
- Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S (2005a) Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1534-1538
- Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S (2005b) Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:349-353
- Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB (1988) The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 19:547-554
- Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG (1992) Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 23:972-977
- Freeman WD, Brott TG, Barrett KM, Castillo PR, Deen HG, Jr., Czervionke LF, Meschia JF (2004) Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 79:1495-1500
- Fujii Y, Takeuchi S, Harada A, Abe H, Sasaki O, Tanaka R (2001) Hemostatic activation in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 32:883-890

Gebel JM, Jr., Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S, Spilker J, Tomsick TA, Duldner J, Broderick JP (2002) Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 33:2631-2635

Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, Hornby RS, Gill SK, Hitchcock ER, Beevers DG (1991) Alcohol consumption--a risk factor for hemorrhagic and non-hemorrhagic stroke. *Am J Med* 90:489-497

Gillman MW, Cook NR, Evans DA, Rosner B, Hennekens CH (1995) Relationship of alcohol intake with blood pressure in young adults. *Hypertension* 25:1106-1110

Goldstein LB, Simel DL (2005) Is this patient having a stroke? *JAMA* 293:2391-2402

Gong C, Boulis N, Qian J, Turner DE, Hoff JT, Keep RF (2001) Intracerebral hemorrhage-induced neuronal death. *Neurosurgery* 48:875-882; discussion 882-873

Gorelick PB (1987) Alcohol and stroke. *Stroke* 18:268-271

Graham DI, McIntosh TK, Maxwell WL, Nicoll JA (2000) Recent advances in neurotrauma. *J Neuropathol Exp Neurol* 59:641-651

Gujjar AR, Deibert E, Manno EM, Duff S, Diringner MN (1998) Mechanical ventilation for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: indications, timing, and outcome. *Neurology* 51:447-451

Heit JA (2001) Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. *J Thromb Thrombolysis* 12:81-87

Helweg-Larsen S, Sommer W, Strange P, Lester J, Boysen G (1984) Prognosis for patients treated conservatively for spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke* 15:1045-1048

- Herzig R, Urbanek K, Vlachova I, Krupka B, Gabrys M, Mares J, Schneiderka P (2003) The role of chronic alcohol intake in patients with spontaneous intracranial hemorrhage: a carbohydrate-deficient transferrin study. *Cerebrovasc Dis* 15:22-28
- Hillbom M (1998) Alcohol consumption and stroke: benefits and risks. *Alcohol Clin Exp Res* 22:352S-358S
- Hsieh PC, Awad IA, Getch CC, Bendok BR, Rosenblatt SS, Batjer HH (2006) Current updates in perioperative management of intracerebral hemorrhage. *Neurol Clin* 24:745-764
- Huang HH, Lin HH, Shih YL, Chen PJ, Chang WK, Chu HC, Chao YC, Hsieh TY (2008) Spontaneous intracranial hemorrhage in cirrhotic patients. *Clin Neurol Neurosurg* 110:253-258
- Juvela S (1995) Risk factors for impaired outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 52:1193-1200
- Juvela S, Heiskanen O, Poranen A, Valtonen S, Kuurne T, Kaste M, Troupp H (1989) The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg* 70:755-758
- Kamal AK, Dyke JP, Katz JM, Liberato B, Filippi CG, Zimmerman RD, Ulug AM (2003) Temporal evolution of diffusion after spontaneous supratentorial intracranial hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:895-901
- Kase CS, Williams JP, Wyatt DA, Mohr JP (1982) Lobar intracerebral hematomas: clinical and CT analysis of 22 cases. *Neurology* 32:1146-1150

- Kaufmann TJ, Huston J, 3rd, Mandrekar JN, Schleck CD, Thielen KR, Kallmes DF (2007) Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. *Radiology* 243:812-819
- Kaul VV, Munoz SJ (2000) Coagulopathy of Liver Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 3:433-438
- Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T (1997) Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 28:2370-2375
- Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, et al. (2004) Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 292:1823-1830
- Kidwell CS, Wintermark M (2008) Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol* 7:256-267
- Labovitz DL, Halim A, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL (2005) The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics. *Neurology* 65:518-522
- Lacut K, Le Gal G, Seizeur R, Prat G, Mottier D, Oger E (2007) Antiplatelet drug use preceding the onset of intracerebral hemorrhage is associated with increased mortality. *Fundam Clin Pharmacol* 21:327-333
- Levis JT, Kiang C, Flint AC (2010) Spontaneous intracerebral hemorrhage following a blood pressure surge during Emergency Department evaluation. *Neurocrit Care* 13:109-112



- Liliang PC, Liang CL, Lu CH, Chang HW, Cheng CH, Lee TC, Chen HJ (2001) Hypertensive caudate hemorrhage prognostic predictor, outcome, and role of external ventricular drainage. *Stroke* 32:1195-1200
- Lippitz BE, Mayfrank L, Spetzger U, Warnke JP, Bertalanffy H, Gilsbach JM (1994) Lysis of basal ganglia haematoma with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) after stereotactic aspiration: initial results. *Acta Neurochir (Wien)* 127:157-160
- Lisk DR, Pasteur W, Rhoades H, Putnam RD, Grotta JC (1994) Early presentation of hemispheric intracerebral hemorrhage: prediction of outcome and guidelines for treatment allocation. *Neurology* 44:133-139
- Manno EM, Atkinson JL, Fulgham JR, Wijdicks EF (2005) Emerging medical and surgical management strategies in the evaluation and treatment of intracerebral hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 80:420-433
- Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F, Lombardi R, Valsecchi C, Mecca G, Zimmerman TS (1983) Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 308:8-12
- Matz PG, Lewen A, Chan PH (2001) Neuronal, but not microglial, accumulation of extravasated serum proteins after intracerebral hemolysate exposure is accompanied by cytochrome c release and DNA fragmentation. *J Cereb Blood Flow Metab* 21:921-928
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T (2005) Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 352:777-785

- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T (2008) Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 358:2127-2137
- Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH (2005) Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 365:387-397
- Mizutani T, Kojima H, Miki Y (2000) Arterial dissections of penetrating cerebral arteries causing hypertension-induced cerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 93:859-862
- Morgan T, Awad I, Keyl P, Lane K, Hanley D (2008a) Preliminary report of the clot lysis evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage (CLEAR-IVH) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl* 105:217-220
- Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, Keyl P, Lane K, Hanley D (2008b) Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl* 105:147-151
- Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, Frankowski RF, Grotta JC (2001) Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology* 56:1294-1299
- Morgenstern LB, Spears WD (1997) A triethnic comparison of intracerebral hemorrhage mortality in Texas. *Ann Neurol* 42:919-923

- Naff NJ, Carhuapoma JR, Williams MA, Bhardwaj A, Ulatowski JA, Bederson J, Bullock R, Schmutzhard E, Pfausler B, Keyl PM, Tuhim S, Hanley DF (2000) Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase : effects on 30-Day survival. *Stroke* 31:841-847
- Nakamura T, Keep RF, Hua Y, Nagao S, Hoff JT, Xi G (2006) Iron-induced oxidative brain injury after experimental intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 96:194-198
- Nakamura T, Xi G, Park JW, Hua Y, Hoff JT, Keep RF (2005) Holo-transferrin and thrombin can interact to cause brain damage. *Stroke* 36:348-352
- Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, Devoto G, Berrettini M, Musolesi S (1996) Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 348:423-428
- Poikolainen K (1985) Underestimation of recalled alcohol intake in relation to actual consumption. *Br J Addict* 80:215-216
- Poungvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, Rodprasert P, Buranasiri P, Sukondhabhant S, Hensley MJ, Strom BL (1987) Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 316:1229-1233
- Prodan CI, Vincent AS, Padmanabhan R, Dale GL (2009) Coated-platelet levels are low in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 40:2578-2580
- Punthakee X, Doobay J, Anand SS (2002) Oral-anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Thromb Res* 108:31-36

- Qureshi AI (2008) Acute hypertensive response in patients with stroke: pathophysiology and management. *Circulation* 118:176-187
- Qureshi AI, Bliwise DL, Bliwise NG, Akbar MS, Uzen G, Frankel MR (1999a) Rate of 24-hour blood pressure decline and mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: a retrospective analysis with a random effects regression model. *Crit Care Med* 27:480-485
- Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Hussein HM, Divani AA, Reddi AS (2007) Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* 25:32-38
- Qureshi AI, Giles WH, Croft JB (1999b) Racial differences in the incidence of intracerebral hemorrhage: effects of blood pressure and education. *Neurology* 52:1617-1621
- Qureshi AI, Harris-Lane P, Kirmani JF, Ahmed S, Jacob M, Zada Y, Divani AA (2006) Treatment of acute hypertension in patients with intracerebral hemorrhage using American Heart Association guidelines. *Crit Care Med* 34:1975-1980
- Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF (2009) Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 373:1632-1644
- Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF (2001) Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 344:1450-1460
- Rincon F, Mayer SA (2004) Novel therapies for intracerebral hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 10:94-100
- Rincon F, Mayer SA (2008) Clinical review: Critical care management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit Care* 12:237

- Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM (2004) The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 164:880-884
- Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM (2000) Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 55:947-951
- Rossi S, Zanier ER, Mauri I, Columbo A, Stocchetti N (2001) Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:448-454
- Rost NS, Greenberg SM, Rosand J (2008) The genetic architecture of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 39:2166-2173
- Schaller C, Rohde V, Meyer B, Hassler W (1995) Stereotactic puncture and lysis of spontaneous intracerebral hemorrhage using recombinant tissue-plasminogen activator. *Neurosurgery* 36:328-333; discussion 333-325
- Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA (2001) Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 32:2033-2035
- Schwarz S, Hafner K, Aschoff A, Schwab S (2000) Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 54:354-361
- Singer OC, Sitzer M, du Mesnil de Rochemont R, Neumann-Haefelin T (2004) Practical limitations of acute stroke MRI due to patient-related problems. *Neurology* 62:1848-1849

- Sjoblom L, Hardemark HG, Lindgren A, Norrving B, Fahlen M, Samuelsson M, Stigendal L, Stockelberg D, Taghavi A, Wallrup L, Wallvik J (2001) Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke* 32:2567-2574
- Skidmore CT, Andrefsky J (2002) Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology, pathophysiology, and medical management. *Neurosurg Clin N Am* 13:281-288, v
- Steiner T, Juttler E (2008) American guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: European perspective. *Pol Arch Med Wewn* 118:181-182
- Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W (2006) Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 22:294-316
- Stibler H (1993) Diagnosis of alcohol-related neurological diseases by analysis of carbohydrate-deficient transferrin in serum. *Acta Neurol Scand* 88:279-283
- Sutherland GR, Auer RN (2006) Primary intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci* 13:511-517
- Szczudlik A, Turaj W, Slowik A, Strojny J (2002) Hyperthermia is not an independent predictor of greater mortality in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Med Sci Monit* 8:CR702-707

- Tatu L, Moulin T, El Mohamad R, Vuillier F, Rumbach L, Czorny A (2000) Primary intracerebral hemorrhages in the Besancon stroke registry. Initial clinical and CT findings, early course and 30-day outcome in 350 patients. *Eur Neurol* 43:209-214
- Tellez H, Bauer RB (1973) Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. 1. A controlled study in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 4:541-546
- Testai FD, Aiyagari V (2008) Acute hemorrhagic stroke pathophysiology and medical interventions: blood pressure control, management of anticoagulant-associated brain hemorrhage and general management principles. *Neurol Clin* 26:963-985, viii-ix
- Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ (1999) Heavy drinking, but not moderate or intermediate drinking, increases the risk of intracerebral hemorrhage. *Epidemiology* 10:307-312
- Vallès, Benito, Portell, Vidal (2005) Cerebral hemorrhage due to autonomic dysreflexia in a spinal cord injury patient. *Spinal Cord* 43: 738-740
- Vespa P, McArthur D, Miller C, O'Phelan K, Frazee J, Kidwell C, Saver J, Starkman S, Martin N (2005) Frameless stereotactic aspiration and thrombolysis of deep intracerebral hemorrhage is associated with reduction of hemorrhage volume and neurological improvement. *Neurocrit Care* 2:274-281
- Vinters HV (1987) Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 18:311-324
- Wakefield TW, Stanley JC (1996) Intraoperative heparin anticoagulation and its reversal. *Semin Vasc Surg* 9:296-302
- Williams O, Brust JC (2004) Hypertensive Encephalopathy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 6:209-216

- Wong GK, Siu DY, Ahuja AT, King AD, Yu SC, Zhu XL, Poon WS (2009) Comparisons of DSA and MR angiography with digital subtraction angiography in 151 patients with subacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci* 17:601-605
- Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Khoury J, Schneider A, Kleindorfer D, Szaflarski J, Pancioli A, Jauch E, Moomaw C, Sauerbeck L, Gebel J, Broderick J (2004) Effect of untreated hypertension on hemorrhagic stroke. *Stroke* 35:1703-1708
- Xi G, Keep RF, Hoff JT (2006) Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 5:53-63
- Yun TJ, Na DG, Kwon BJ, Rho HG, Park SH, Suh YL, Chang KH (2008) A T1 hyperintense perilesional signal aids in the differentiation of a cavernous angioma from other hemorrhagic masses. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:494-500
- Zhu XL, Chan MS, Poon WS (1997) Spontaneous intracranial hemorrhage: which patients need diagnostic cerebral angiography? A prospective study of 206 cases and review of the literature. *Stroke* 28:1406-1409
- Zimmerman, Maldjian, Brun, Horvath, Skolnick (2006) Radiologic Estimation of Hematoma Volume in Intracerebral Hemorrhage Trial by CT Scan. *American Journal of Neuroradiology* 27:666-670
- Zodpey SP, Tiwari RR, Kulkarni HR (2000) Risk factors for haemorrhagic stroke: a case-control study. *Public Health* 114:177-182
- Zuccarello M, Brott T, Derex L, Kothari R, Sauerbeck L, Tew J, Van Loveren H, Yeh HS, Tomsick T, Pancioli A, Khoury J, Broderick J (1999) Early surgical treatment for



supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study. *Stroke*  
30:1833-1839