



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

ANTÓNIO JOSÉ BOLAS CARNIÇA CANOTILHO LAGE

**TRATAMENTO CIRÚRGICO PRECOCE *VERSUS* ULTRA PRECOCE DE
ANEURISMAS CEREBRAIS. ANÁLISE RETROSPETIVA**

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROCIRURGIA

Trabalho realizado sob orientação de:

PROF. DOUTOR MARCOS DANIEL DE BRITO DA SILVA BARBOSA

JANEIRO, 2018

TRATAMENTO CIRÚRGICO PRECOCE *VERSUS* ULTRA PRECOCE DE ANEURISMAS CEREBRAIS. ANÁLISE RETROSPETIVA

Artigo científico original

A. Canotilho Lage¹

¹ Aluno do Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Pólo III, Pólo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Comba, Celas 3000-548 Coimbra, Portugal

(ajcano@sapo.pt)

Dissertação final com vista à obtenção do grau de Mestre no âmbito do curso de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Área científica de Neurocirurgia

Sumário

| | |
|---|-----------|
| Resumo..... | 4 |
| <i>Abstract.....</i> | 6 |
| Lista de Acrónimos..... | 8 |
| Introdução..... | 9 |
| Materiais e Métodos..... | 12 |
| <i>Objetivo e Desenho do estudo.....</i> | 12 |
| <i>Seleção e Coleção dos doentes.....</i> | 12 |
| <i>Análise estatística.....</i> | 14 |
| Resultados..... | 15 |
| <i>Outcome do Tratamento Ultra Precoce vs Tratamento Precoce.....</i> | 21 |
| Discussão..... | 27 |
| Conclusão..... | 32 |
| Agradecimentos..... | 33 |
| Referências bibliográficas..... | 34 |

Resumo

Introdução: A HSAa, definida pelo extravasamento de sangue para o espaço subaracnoideu como consequência de uma rotura aneurismática, complica-se, frequentemente, de vasospasmo e re-hemorragia, apresentando a última o pico de incidência nas primeiras 24 horas após ictus e sendo a principal responsável pelas elevadas taxas de morbimortalidade. O *timing* ideal para a intervenção neurocirúrgica constitui, atualmente, fonte de elevada discórdia, havendo centros que operam nas primeiras 24 horas após ictus (tratamento ultra precoce), enquanto outros intervêm entre as 24-72 horas após ictus (tratamento precoce). Este estudo pretendeu comparar os resultados cirúrgicos dos dois *timings* de tratamento e avaliar os possíveis benefícios que o tratamento ultra precoce pode ter sobre o tratamento precoce na evolução clínica dos doentes.

Materiais e Métodos: Foi realizada uma análise retrospectiva dos 416 doentes tratados no serviço de Neurocirurgia do CHUC segundo os dois *timings* de tratamento entre os anos de 2000 e 2016, com recurso a uma base de dados atualizada prospetivamente com a evolução clínica dos doentes no momento da alta e 6 meses após alta, segundo a escala *GOS*. Constituíram-se dois grupos de doentes - Grupo A (doentes tratados nas primeiras 24 horas) e Grupo B (doentes tratados entre as 24-72 horas após ictus). O estudo estatístico foi elaborado segundo o *software SPSS* versão 20 com nível de significância 0,05.

Resultados: Na alta e 6 meses após alta, verificou-se que os doentes que obtiveram bons resultados clínicos (*GOS* I-II) foram operados, em maior percentagem, em *timing* ultra precoce (mais 12,8% na alta e 12,5% 6 meses após alta) e os que apresentaram piores resultados clínicos (*GOS* III-V) maioritariamente por tratamento precoce (mais 14% na alta e 37,7% 6 meses após alta), sendo ambos os resultados estatisticamente significativos ($p_{\text{alta}} < 0,01$ e $p_{\text{6 meses}} = 0,004$). O grupo de tratamento precoce mostrou uma taxa de mortalidade global superior ao dobro da verificada no grupo ultra precoce (14,1% vs 6,2%), tendo sido o

resultado estatisticamente significativo ($p=0,037$). A taxa de re-hemorragia foi 1,4 vezes superior no grupo de tratamento precoce (3,6% vs 5,1%). A apresentação clínica pré-operatória (*WFNS*) e a idade mostraram resultados estatisticamente significativos na influência do prognóstico (ambos com $p<0,01$).

Discussão e Conclusão: O tratamento ultra precoce mostrou-se benéfico na redução da taxa de morbimortalidade e de complicações em comparação com o tratamento precoce. Foi possível prever o grau neurológico de cada um dos doentes após cirurgia a partir da respetiva Escala de Glasgow da admissão. O estado neurológico do doente na admissão (*WFNS*) foi o fator mais importante de prognóstico.

Palavras-Chave:

Aneurisma cerebral

Cirurgia precoce

Cirurgia ultra precoce

Clipagem neurocirúrgica

Hemorragia subaracnoideia

Abstract

Introduction: The HSAA, defined by an expansion of hemorrhage through the subarachnoid space consequence of rupture of cerebral aneurisms, often complicates vasospasm and re-bleeding, presenting, the last one, maximal incidence in first 24 hours after the ictus and being the main cause of morbidity and mortality rates. Actually, the ideal timing for neurosurgical approach is controversial, some centers operate in first 24 hours after the ictus (ultra-early treatment), while others centers between 24-72 hours after the ictus (early treatment). This study aimed compares the surgical results of two different surgical timings and evaluate the possible benefits of ultra-early treatment over early treatment in prognosis of the patients.

Methods: A retrospective analysis of 416 patients treated at the CHUC Neurosurgery service was carried out according to the two treatment times between 2000 and 2016, using a database prospectively updated with the clinical evolution of patients at discharge and 6 months after discharge, according to the *GOS* scale. Two groups of patients were created - Group A (patients treated in the first 24 hours) and Group B (patients treated between 24-72 hours after the ictus). The statistical study was performed using the software SPSS version 20 with level of significance 0.05.

Results: At discharge and 6 months after discharge, the patients with good clinical results (*GOS* I-II) were mostly treated in ultra-early timing (more 12.8% at discharge and 12.5% at 6 months after discharge) and those ones with poor clinical results (*GOS* III-V) in a higher percentage by early treatment (more 14% at discharge and 37.7% at 6 months after discharge), both of which were statistically significant ($p_{\text{discharge}} < 0,01$ and $p_{\text{6 months}} = 0.004$). The early treatment group showed an overall mortality rate 2 times higher than the ultra-early group (14.1% vs 6.2%), and the result was statistically significant ($p=0.037$). The re-bleeding rate was 1.4 times higher in early group (3.6% vs 5.1%). The preoperative neurological status

(*WFNS*) and the age showed as two prognostic factors (both with $p < 0.01$) with statistically significant result.

Conclusions: Ultra-early treatment proved benefic in reducing morbidity and mortality rates and complications compared to early treatment. It was possible to predict the neurological grade of each patient after surgery from the respective Glasgow Scale of admission. The patient's neurological status at admission (*WFNS*) was the most important prognostic factor.

Keywords:

Early surgery

Intracranial aneurysm

Neurosurgical clipping

Subarachnoid haemorrhage

Ultra-early surgery

Lista de Acrónimos

ACA - Artéria Cerebral Anterior

ACM - Artéria Cerebral Média

ACoA - Artéria Comunicante Anterior

Angio-TC - Angiografia por Tomografia Computorizada

ASD - Angiografia de Subtração Digital

CHUC- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Et al., - Colaboradores

GCS - Escala de Coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scores*)

GOS - Escala de Glasgow de *Outcome* (*Glasgow Outcome Scores*)

H&H - Escala de Hunt e Hess (*Hunt e Hess Scores*)

HSAA - Hemorragia Subaracnoideia Aneurismática

TC - Tomografia Computorizada

WFNS - Escala da Federação Mundial de Cirurgiões Neurológicos (*World Federation of Neurologic Surgeons Scores*)

Introdução

A patologia aneurismática cerebral é uma condição clínica traduzida, frequentemente, por rotura da parede do aneurisma com extravasamento de sangue para o espaço subaracnoideu - hemorragia subaracnoideia de etiologia aneurismática (HSAa)¹. A HSAa é a doença vascular cerebral mais comum, de onde se salienta a rotura aneurismática espontânea como responsável por 75% dos casos de HSAa².

A HSAa, sendo um acidente vascular cerebral do tipo hemorrágico, apresenta uma incidência anual da ordem de 8-9 indivíduos em cada 100 000 habitantes³⁻⁵, sendo duas vezes mais frequente no género feminino^{6,7}. Apresenta taxas de morbilidade e mortalidade elevadas^{8,9}, podendo estas, em alguns casos, atingir, respetivamente, 45%⁹ e 67%¹⁰ dos doentes.

Após a hemorragia aneurismática inicial, a pressão intracraniana aumenta exponencialmente e a perfusão cerebral diminui, podendo esta, em alguns casos, ser interrompida¹¹. A hipertensão e o efeito irritativo do sangue sobre as meninges podem desencadear cefaleias intensas, vómitos ou mesmo síncope - ictus¹¹. A pressão com que o sangue arterial é ejetado para o espaço subaracnoideu, potenciando lesões mecânicas cerebrais, e o efeito tóxico do sangue extravascular podem, conjuntamente, induzir complicações neurológicas - hidrocefalia, edema e herniação cerebrais - e também sistémicas, sendo exemplo o edema pulmonar de causa neurogénica e as alterações da condução cardíaca com potencial evolutivo para necrose do miocárdio¹¹. A mortalidade no momento do ictus é de cerca de 15%¹¹.

Os doentes que sobrevivem ao episódio inicial, desencadeado pela rotura do aneurisma, apresentam um elevado risco de desenvolvimento de complicações, das quais se destacam a re-hemorragia e o vasospasmo^{2,3,8,11-23}. As alterações isquémicas cerebrais tardias podem igualmente surgir, tendo como causa principal o vasospasmo¹¹.

O desenvolvimento de vasospasmo tem início no terceiro/quarto dia após a crise sintomática^{2,17}. Apesar de apresentar taxas de mortalidade inferiores às da re-hemorragia, relaciona-se com uma morbidade significativa que pode ser definitiva ou temporária, de acordo com o *timing* de instituição da terapêutica e a evolução clínica do doente¹⁷.

A re-hemorragia ocorre com maior frequência nas primeiras 24 horas após o ictus¹⁶, havendo estudos que apontam para uma probabilidade de ocorrência de 87% nas primeiras 6 horas¹⁷. Sem tratamento, a taxa de mortalidade dos doentes pode ultrapassar os 80%¹⁸, pelo que se impõe uma atitude terapêutica com prontidão.

O tratamento da HSAa visa prevenir, em primeira instância, a re-hemorragia e, em segundo lugar, diminuir a incidência e gravidade do vasospasmo através da remoção ativa do sangue acumulado nas cisternas durante o tempo de sangramento^{16,17}. Após garantia da estabilização do aneurisma, a cirurgia tem, ainda, por objetivo tratar, de um modo mais agressivo, a eventual instalação de vasospasmo. O propósito é, sempre, o de melhorar o prognóstico dos doentes, ajudando na recuperação dos mesmos^{3,19}.

A idade do doente, o género feminino, as comorbilidades associadas, o tempo de transporte entre o local onde ocorreu o início da sintomatologia e o serviço neurocirúrgico, a dimensão e localização do aneurisma e o estado neurológico no momento de admissão hospitalar, são fatores determinantes que influenciam o prognóstico^{1,7,9}. É, hoje, universalmente aceite a escala da *World Federation of Neurologic Surgeons (WFNS)*⁹, para avaliação do estado neurológico dos doentes no momento de admissão.

Atualmente, duas modalidades assumem relevância como atitude terapêutica, dependendo da situação clínica do doente e das características do aneurisma: a técnica endovascular e a microcirurgia - clipagem neurocirúrgica⁶.

Neste estudo, apenas foram considerados os doentes submetidos a clipagem cirúrgica.

O *timing* da intervenção neurocirúrgica mantém-se, hoje em dia, tema de controvérsia^{22,24} uma vez que existem autores que defendem a cirurgia precoce nas primeiras 72 horas pós-ictus, invocando, como principais razões, a dificuldade de acesso cirúrgico ao colo do aneurisma e a obstrução temporária da artéria “mãe” durante a cirurgia nas primeiras 24 horas pós-ictus²⁵. Outros investigadores apontam as primeiras 24 horas como período de eleição para intervir - cirurgia ultra precoce^{17,20} - dado que é, neste período, que se observa o maior risco de recidiva hemorrágica^{16,17,20,22}, contribuindo também para uma melhoria significativa do prognóstico a 6 meses²⁰.

Alguns estudos mostram que a clipagem ultra precoce tem benefício comprovado apenas nos doentes com grau I-III de WFNS/*Hunt e Hess* (H&H)²⁵, enquanto outros referem que os melhores resultados obtidos se concentram nos indivíduos admitidos com pior apresentação clínica – grau IV-V de WFNS¹⁶ e com herniação cerebral³, pelo facto de existirem taxas superiores de re-hemorragia ultra precoce neste grupo de doentes²⁶.

O serviço de Neurocirurgia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) tratou, desde o ano de 2000, os doentes admitidos com HSAa de acordo com o protocolo de cirurgia precoce (primeiras 72 horas). Com os resultados da evolução do conhecimento científico e dos recursos logísticos locais disponíveis, foi implementado, de forma gradual, o programa ultra precoce (primeiras 24 horas), sendo, hoje, adotado como modalidade *gold-standard*.

A avaliação dos doentes é feita no momento da alta e 6 meses depois com recurso a *Glasgow Outcome Scores* (GOS)¹, correspondendo os valores I-II a “bom resultado clínico” e III-V a “mau resultado clínico”.

Assim, este trabalho pretende investigar as vantagens que o tratamento cirúrgico ultra precoce pode ter sobre o tratamento precoce na evolução do doente, avaliada através da escala GOS no momento da alta e 6 meses após alta, bem como o impacto sobre a re-hemorragia.

Materiais e Métodos

Objetivo e desenho do estudo

O estudo baseou-se numa análise retrospectiva de doentes admitidos no serviço de Neurocirurgia do CHUC por HSAa e tratados cirurgicamente nas 72 horas pós-ictus. Duas políticas diferentes de tratamento cirúrgico de aneurismas cerebrais que sofreram rotura foram comparadas, com recurso a uma base de dados mantida e atualizada de forma prospetiva. A avaliação clínica dos doentes foi realizada no momento da alta e 6 meses após alta.

O consentimento informado foi obtido por todos os doentes (ou familiares/representantes legais), devidamente preenchido e assinado, de acordo com os pressupostos da Declaração de Helsínquia. O estudo foi aprovado pela comissão de ética local.

Seleção e Coleção dos doentes

Foram selecionados doentes submetidos a clipagem cirúrgica nas primeiras 72h após rotura aneurismática com HSAa no CHUC, entre o ano de 2000 e 2016. Os dados demográficos relativos aos indivíduos, a localização dos aneurismas, o grau neurológico de admissão quantificado através das escalas de *Glasgow Coma Scores (GCS)* e *WFNS* o tipo de tratamento instituído, o tempo decorrido entre o ictus e a clipagem cirúrgica e a avaliação na alta e 6 meses depois constituíram variáveis em estudo.

O diagnóstico baseou-se na sintomatologia clínica apresentada pelos doentes no momento de admissão hospitalar bem como pelos respetivos exames de imagem efetuados: Tomografia Computorizada crânio-encefálica (TC) para investigação de hemorragia

subaracnoideia e Angiografia por Tomografia Computorizada (Angio-TC) ou Angiografia de Subtração Digital (ASD) para diagnóstico do(s) aneurisma(s).

As cirurgias foram realizadas por uma equipa especializada composta por neurocirurgiões, anestesistas e enfermeiros. A técnica cirúrgica consistiu na clipagem do colo do aneurisma, tendo sido o procedimento mais utilizado no tratamento da maior parte das roturas aneurismáticas. Ocasionalmente, quando ocorreu impossibilidade de clipagem, optou-se pelo envolvimento do aneurisma por músculo, processo este denominado por *wrapping*. A política cirúrgica, a nível institucional, definida como estratégia principal consistia no tratamento nas primeiras 72 horas após ictus, tendo, gradualmente, o tratamento nas primeiras 24 horas após rotura assumido maior protagonismo e, encontrando-se, hoje em dia, em vigor.

Incluíram-se 416 doentes submetidos a cirurgia precoce e ultra precoce entre o ano de 2000 e 2016. O estado clínico dos doentes foi avaliado no momento de admissão hospitalar, com recurso às escalas *GCS* e *WFNS*, e no momento de alta e 6 meses após alta, com a utilização da escala *GOS*.

Constituíram-se dois grupos: grupo A - doentes submetidos a cirurgia nas primeiras 24 horas após rotura aneurismática (ultra precoce) e grupo B - doentes operados entre as 24 e 72 horas após rotura (precoce).

A escala *WFNS* foi dicotomizada em apresentação clínica favorável, “bom estado”, para valores entre I-III e apresentação clínica não favorável, “mau estado”, correspondente a valores de IV-V. Semelhante estratégia foi utilizada na *GOS*, tendo sido dicotomizada em “bom resultado clínico” (valores de I-II) e “mau resultado clínico” (valores de III-V).

Foi considerado “bom resultado clínico” uma avaliação entre I-II na *GOS* acompanhada por retoma total das atividades de vida diárias/independência no momento de alta e 6 meses após alta. Um valor III-V na *GOS* significou “mau resultado clínico”, não

estando o doente apto para retomar as atividades de vida diárias ou encontrando-se apenas apto para retomar de modo parcial/dependente.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada no programa SPSS[®] (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 20.0 para Microsoft Windows[®]. O nível de significância adotado para a aceitação de diferenças estatisticamente significativas foi de 0,05.

As características demográficas dos doentes em função do grupo de tratamento foram estudadas com recurso aos testes estatísticos de análise da variância a um fator - A-NOVA - e ao teste do coeficiente de correlação de *Spearman*, no caso da idade. O teste Qui-Quadrado foi aplicado no caso do género, localização do aneurisma, *WFNS* no momento de admissão, mortalidade associada aos dois *timings* de tratamento e *GOS* no momento da alta e 6 meses pós-alta.

Posteriormente, avaliou-se a influência do *timing* cirúrgico no resultado clínico dos doentes (através das variáveis *GOS* na alta e *GOS* a 6 meses) e na taxa de re-hemorragia, através do teste de associação *V* de *Cramer*. O contributo do grau neurológico dos doentes à admissão (pela escala *WFNS*) e da localização dos aneurismas na mortalidade foi igualmente estudado com recurso ao mesmo teste estatístico.

O teste de regressão linear simples foi, ainda, utilizado com o efeito de estudar a influência da idade e do grau neurológico à data de admissão (avaliado pela *GCS*) no estado neurológico dos doentes após cirurgia, mensurado pela *GCS* na alta e *GCS* 6 meses após alta.

Por fim, através da determinação do *Odds ratio* com intervalos de confiança de 95%, procedeu-se à avaliação da tendência de maus resultados cirúrgicos e da mortalidade tendo em conta o grau neurológico dos doentes no momento de admissão hospitalar (quantificado pelas escalas *WFNS*), a idade e a localização dos aneurismas.

Resultados

Avaliaram-se 416 doentes previamente diagnosticados com rotura de aneurisma cerebral e submetidos a tratamento cirúrgico ultra precoce ou precoce no serviço de Neurocirurgia do CHUC.

Foram excluídos 45 doentes do estudo: 21 foram operados em regime de internamento programado, 14 tratados depois das 72 horas pós-ictus, 6 por tratamento endovascular e 4 não foram submetidos a qualquer tratamento.

As características demográficas dos indivíduos estudados encontram-se descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Doentes tratados entre 2000 e 2016 - Grupos A e B. Características demográficas dos doentes sujeitos a tratamento precoce e ultra precoce, com os respetivos testes estatísticos utilizados.

| | Grupo A N (%) | Grupo B N (%) | Total N (%) | Valor p | Teste estatístico |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------|------------------------------|
| N | 194 | 177 | 371 | | |
| Média de idades | 55,95 (19-88) | 55,92 (14-92) | 55,94 (14-92) | 0,980 | <i>A-NOVA 1 fator</i> |
| Género | 194 | 177 | 371 | 0,514 | <i>Qui-Quadrado</i> |
| M. | 70 (36,1) | 58 (32,8) | 128 (34,5) | | |
| F. | 124 (63,9) | 119 (67,2) | 243 (65,5) | | |

Legenda: A= Grupo de doentes submetidos a tratamento ultra precoce; B= Grupo de doentes submetidos a tratamento precoce; N= Número de doentes; N (%)= Percentagem de doentes do total de cada subgrupo; M.= Género Masculino; F.= Género Feminino.

No estudo das idades dos participantes (Tabela 1) foi obtida uma relação independente com o *timing* de tratamento instituído ($p=0,980 >0,05$). O teste de *Spearman* foi também aplicado, tendo-se obtido um valor $p=0,754 >0,05$, o que confirmou a ausência de associação entre a idade e a preferência por cada *timing* de tratamento.

Também o género (Tabela 1 e 2) não se mostrou fator relevante na escolha entre o *timing* ultra precoce vs precoce ($p=0,514 >0,05$), embora 65,5% dos indivíduos operados fossem do género feminino.

Tabela 2. Distribuição do género em função dos *timings* de tratamento.

| | | Género | | Total |
|--------------------|--------|------------|------------|-------------|
| | | Feminino | Masculino | |
| Timing da Cirurgia | 24h | 124 (51%) | 70 (54,7%) | 194 (52,3%) |
| | 24-72h | 119 (49%) | 58 (45,3%) | 177 (47,7%) |
| Total | | 243 | 128 | 371 |

O estado neurológico dos doentes no momento de admissão hospitalar encontra-se apresentado na tabela 3. O grau I da escala *WFNS* foi o mais frequente, resultante da avaliação neurológica dos indivíduos referenciados para cirurgia.

Dos 308 doentes admitidos no serviço de urgência com “bom estado” na escala *WFNS*, 51,6% foram tratados no programa ultra precoce de cirurgia (Tabela 3). Por sua vez, do grupo de doentes com apresentação clínica classificada como “mau estado”, 55,5% foram submetidos a tratamento ultra precoce. Salienta-se que mais 3,2% dos doentes avaliados com “bom estado” e mais 11% dos doentes classificados com “mau estado” foram operados no *timing* cirúrgico ultra precoce, não havendo diferença significativa na média das idades dos dois grupos. No entanto, o valor p do teste estatístico aplicado não revelou influência do estado neurológico dos indivíduos à admissão na decisão do tempo de tratamento ($p=0,477 >0,05$).

Tabela 3. Avaliação neurológica dos doentes no momento de admissão hospitalar. Dicotomização da escala *WFNS* para os grupos de tratamento A e B.

| | Grupo A N (%) | Grupo B N (%) | Total N (%) | Valor p | Teste estatístico |
|---|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------|------------------------------|
| N | 194 | 177 | 371 | | |
| Escala WFNS | 194 (52,3) | 177 (47,7) | 371 | 0,484 | <i>Qui-Quadrado</i> |
| 1 | 101 (52,1) | 97 (54,8) | 198 (53,4) | | |
| 2 | 48 (24,7) | 38 (21,5) | 86 (23,2) | | |
| 3 | 10 (5,2) | 14 (7,9) | 24 (6,5) | | |
| 4 | 27 (13,9) | 25 (14,1) | 52 (14) | | |
| 5 | 8 (4,1) | 3 (1,7) | 11 (2,9) | | |
| Escala dicotomizada WFNS | 194 (52,3) | 177 (47,7) | 371 | 0,477 | <i>Qui-Quadrado</i> |
| Bom estado | 159 (82) | 149 (84,2) | 308 (83) | | |
| Mau estado | 35 (18) | 28 (15,8) | 63 (17) | | |

Legenda: A= Grupo de doentes submetidos a tratamento ultra precoce; B= Grupo de doentes submetidos a tratamento precoce; N= Número de doentes; N (%)= Percentagem de doentes do total de cada subgrupo; *WFNS*= *World Federation of Neurologic Surgeons*.

Em todos os doentes foi realizada uma TC cerebral e Angio-TC e/ou Angiografia de Subtração Digital para diagnóstico de HSA e de aneurisma cerebral, respetivamente, antes de qualquer ato terapêutico, como exemplificados pelas figuras 1, 2 e 3.



Figura 1. TC crânio encefálica mostra HSA com maior expressão nas Cisternas Peritruncais e Cisterna Sílvica esquerda (imagem captada durante o diagnóstico no serviço de Neurocirurgia do CHUC).



Figura 2. Angio-TC com aneurismas localizados na Artéria Comunicante Anterior e na bifurcação da Artéria Cerebral Média direita (imagem captada durante o diagnóstico no serviço de Neurocirurgia do CHUC).



Figura 3. Angio-TC com aneurismas excluídos por clipagem (imagem captada no contexto de controlo pós-operatório no serviço de Neurocirurgia do CHUC).

A localização preferencial dos aneurismas tratados (Gráfico 1) residiu na região da Artéria Cerebral Anterior (ACA), mais comumente no território da Artéria Comunicante Anterior (ACoA), tendo sido verificada em 43,3% dos doentes do grupo ultra precoce e 43,5% dos doentes do grupo precoce (Tabela 4). A segunda localização mais comum foi a bifurcação da Artéria Cerebral Média (ACM), seguida da Artéria Comunicante Posterior. De salientar ainda que 51 indivíduos (13,7%) apresentaram aneurismas múltiplos, simultaneamente.

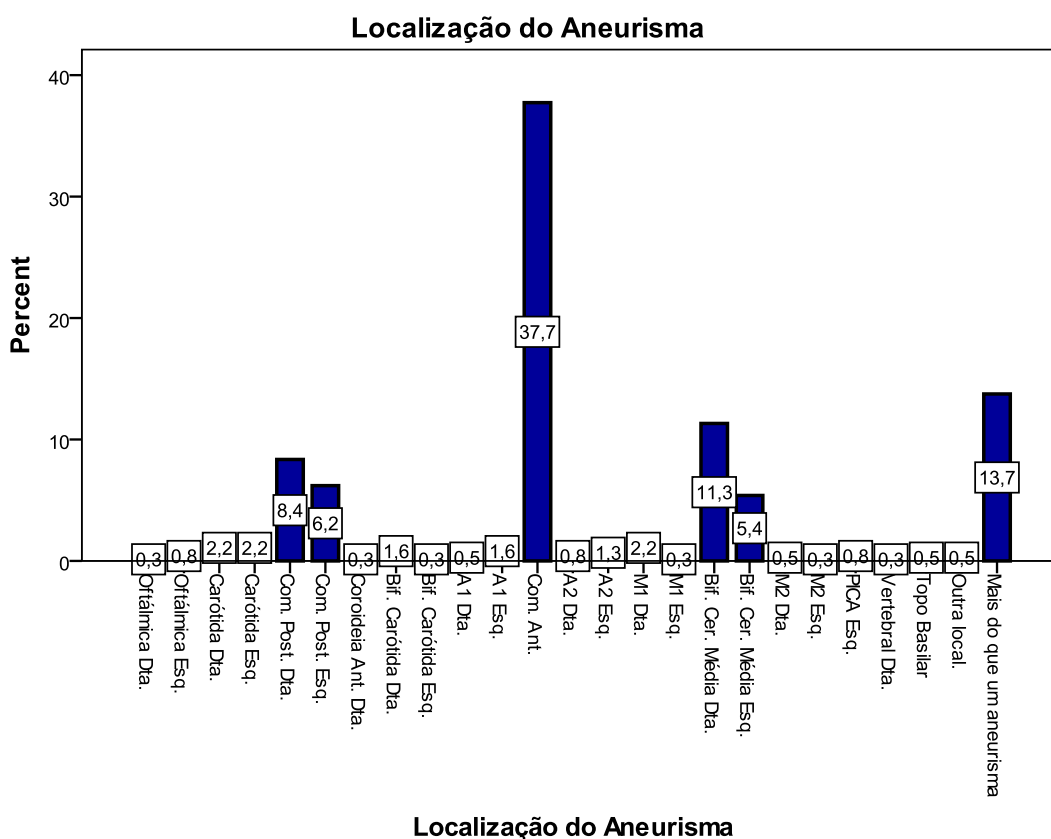


Gráfico 1. Localização dos aneurismas cerebrais operados entre o ano de 2000 e 2016.

Tabela 4. Distribuição da localização dos aneurismas cerebrais intervencionados nos dois *timings* de tratamento.

| | Grupo A N (%) | Grupo B N (%) | Total N (%) | Valor p | Teste estatístico |
|---------------------------------|------------------|------------------|----------------|---------|----------------------|
| Localização do Aneurisma | 194 | 177 | 371 | 0,707 | <i>Qui-Quadrado</i> |
| A.C.A. | 84 (43,3) | 77 (43,5) | 161 (43,4) | | |
| A.C.M. | 43 (22,2) | 31 (17,5) | 74 (20) | | |
| A.C.I. | 15 (7,7) | 8 (4,5) | 23 (6,2) | | |
| Circulação Posterior | 32 (16,5) | 28 (15,9) | 60 (16,2) | | |
| Outra localização | 0 | 2 (1,1) | 2 (0,5) | | |
| Aneurismas múltiplos | 20 (10,3) | 31 (17,5) | 51 (13,7) | | |

Legenda: A= Grupo de doentes submetidos a tratamento ultra precoce; B= Grupo de doentes submetidos a tratamento precoce; N= Número de doentes; N (%)= Percentagem de doentes do total de cada subgrupo; A.C.A.= Região da Artéria Cerebral Anterior; A.C.M.= Região da Artéria Cerebral Média; A.C.I.= Região da Artéria Carótida Interna.

A taxa de re-hemorragia global obtida foi, aproximadamente, 4,3%. Dezasseis doentes sofreram esta complicação, sendo que 7 foram operados em tratamento ultra precoce (taxa de 3,6%) e 9 em tratamento precoce (taxa de 5,1%). Porém o resultado não foi estatisticamente significativo ($p=0,611 >0,05$).

Após estudo das relações entre a variável *GCS* no momento de admissão hospitalar e as variáveis *GCS* no momento de alta e *GCS* 6 meses após alta, com recurso ao teste de regressão linear simples, detetou-se uma relação estatisticamente significativa para ambas com $p_{GCS\ alta} <0,01$ e $p_{GCS\ 6\ meses} <0,01$, ou seja, a avaliação neurológica dos doentes na alta e 6 meses após alta dependeu do grau neurológico dos mesmos no período pré-operatório. Concluiu-se ainda que, após análise do valor $R_{GCS\ alta}$ e $R_{GCS\ 6\ meses}$, existiu uma relação estatística mais sustentada com *GCS* no momento de alta do que com *GCS* 6 meses após alta, sendo o valor de $R_{GCS\ alta} =0,405$ e de $R^2_{GCS\ alta} =0,164$, e $R_{GCS\ 6\ meses} =0,319$ e $R^2_{GCS\ 6\ meses} =0,101$. Através de uma função do tipo $y(x) = mx + b$, em que “*m*” e “*b*” são duas constantes $m =0,586$ e $b =5,469$, e considerando a variável “*x*” o valor de *GCS* do doente no momento de admissão, foi possível efetuar uma previsão do grau neurológico do mesmo doente no momento de alta ($y(x)$ corresponde a *GCS* alta) com grau de certeza de 40,5% (Equação 1). Com os valores $m =0,417$ e $b =8,421$, pôde-se prever o grau neurológico dos doentes 6 meses após alta com um grau de certeza de 31,9% (Equação 2). Assim, podemos entender que houve 40,5% de influência do grau neurológico pré-operatório dos doentes nos resultados clínicos dos mesmos no momento de alta hospitalar e 31,9% nos resultados clínicos avaliados 6 meses após a cirurgia, devendo-se os restantes 59,5% e 68,1% a outros fatores.

Equação 1

$$GCS_{\ alta} = 0,586 GCS_{\ admiss\ao} + 5,469$$

⇔

$$GCS_{\ admiss\ao} = (GCS_{\ alta} - 5,469) / 0,586$$

Equação 2

$$GCS_{6 \text{ meses}} = 0,417 GCS_{\text{admissão}} + 8,421$$

⇔

$$GCS_{\text{admissão}} = (GCS_{6 \text{ meses}} - 8,421) / 0,417$$

Outcome do Tratamento Ultra Precoce vs Tratamento Precoce

O estudo do *outcome* no momento da alta (Tabela 5) mostrou que dos indivíduos que obtiveram “bom resultado clínico” (GOS_{alta} I e II), 56,4% foi operado em programa ultra precoce e 43,6% tratado em *timing* precoce, havendo assim um acréscimo de 12,8% de doentes com bons resultados no *timing* ultra precoce (vs precoce). Dos doentes que obtiveram “mau resultado clínico” (GOS_{alta} III, IV e V) após cirurgia, 43% foram tratados no *timing* ultra precoce e 57% no *timing* precoce. De referir que mais 14% dos doentes com “mau resultado clínico” foram operados em programa precoce. O valor p do teste aplicado foi <0,01 e, após confirmação com recurso ao teste de associação *V* de *Cramer* ($p_{GOS_{\text{alta}}} < 0,01$), inferiu-se que houve influência do *timing* cirúrgico no *outcome* (GCS) de alta.

Tabela 5. *GOS* no momento de alta. Comparação entre grupos de cirurgia ultra precoce e precoce. Dicotomização da escala *GOS* na alta para os grupos de tratamento A e B.

| | Grupo A N (%) | Grupo B N (%) | Total N (%) | Valor P | Teste estatístico |
|---|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------|------------------------------|
| N | 194 | 177 | 371 | | |
| GOS alta | 194 | 177 | 371 | <0,01 | <i>V de Cramer</i> |
| 1 | 61 (31,4) | 74 (41,8) | 135 (36,4) | | |
| 2 | 84 (43,3) | 38 (21,5) | 122 (32,9) | | |
| 3 | 35 (18) | 39 (22) | 74 (19,8) | | |
| 4 | 6 (3,1) | 12 (6,8) | 18 (4,9) | | |
| 5 | 8 (4,2) | 14 (7,9) | 22 (6) | | |
| <u>Perdas de seguimento</u> | 0 | 0 | 0 | | |
| Escala GOS alta dicotomizada | 194 | 177 | 371 | <0,01 | <i>V de Cramer</i> |
| Bom resultado | 145 (74,7) | 112 (63,3) | 257 (69,3) | | |
| Mau resultado | 49 (25,3) | 65 (36,7) | 114 (30,7) | | |

Na avaliação de *outcome* 6 meses após tratamento (Tabela 6), verificou-se uma diminuição relativa do número de doentes avaliados em comparação com os resultados obtidos no momento da alta. A razão residiu no aumento da ausência dos doentes na consulta de avaliação dos 6 meses pós-operatório: 17 doentes do programa de tratamento ultra precoce (9 faleceram e 8 faltaram à consulta de seguimento) e 19 doentes do programa precoce (12 faleceram e 7 faltaram à consulta - 3 dos quais emigrantes em França (2) e Bélgica (1), foram transferidos para os hospitais das suas residências que assumiram os respetivos seguimentos) não se apresentaram. Ainda assim, dos doentes com “bom resultado clínico” aos 6 meses após cirurgia, 56,2% e 43,7% foram operados no *timing* ultra precoce e precoce, respetivamente, o que permitiu concluir que mais 12,5% dos doentes com melhores resultados foram operados no tempo de tratamento mais urgente. Dos doentes que obtiveram piores resultados clínicos (*GOS* III, IV e V), mais 37,7% foram intervencionados no *timing* mais tardio.

Obteve-se um valor $p=0,004$ ($<0,05$) e V de *Cramer* GOS 6 meses $=0,004$ ($<0,05$), o que determinou, uma vez mais, uma relação dependente entre tempo de tratamento e *outcome* clínico 6 meses após intervenção cirúrgica.

Tabela 6. *GOS* 6 meses após alta. Comparação entre grupos de cirurgia ultra precoce e precoce. Dicotomização da escala *GOS* 6 meses pós-alta para os grupos de tratamento A e B.

| | Grupo A N (%) | Grupo B N (%) | Total N (%) | Valor P | Teste estatístico |
|--|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------|------------------------------|
| N | 194 | 177 | 371 | | |
| GOS 6 meses | 194 | 177 | 371 | 0,004 | <i>V de Cramer</i> |
| 1 | 128 (66) | 110 (62,1) | 238 (64,2) | | |
| 2 | 35 (18) | 17 (9,6) | 52 (14) | | |
| 3 | 9 (4,6) | 15 (8,5) | 24 (6,5) | | |
| 4 | 1 (0,5) | 5 (2,8) | 6 (1,6) | | |
| 5 | 4 (2,1) | 11 (6,2) | 15 (4) | | |
| <u>Perdas de seguimento</u> | 17 (8,8) | 19 (10,8) | 36 (9,7) | | |
| Escala <i>GOS</i> alta dicotomizada | 177 | 158 | 335 | 0,004 | <i>V de Cramer</i> |
| Bom resultado | 163 (92,1) | 127 (80,4) | 290 (86,6) | | |
| Mau resultado | 14 (7,9) | 31 (19,6) | 45 (13,4) | | |

Analisou-se o impacto da idade, da localização do aneurisma e da avaliação neurológica dos doentes à data de admissão (*WFNS*) no prognóstico funcional dos mesmos, com recurso à escala *GOS*, no momento de alta e 6 meses depois (Tabela 7). A idade dos doentes e a avaliação neurológica no momento de admissão hospitalar mostraram valores $p < 0,01$ ($<0,05$), o que permitiu constatar resultados estatisticamente significativos na contribuição para a evolução clínica pós-operatória. Contudo, a localização dos aneurismas revelou um valor $p=0,101$ ($>0,05$) no momento da alta e um valor $p=0,098$ ($>0,05$) na

avaliação 6 meses após alta, o que não demonstrou uma relação estatisticamente significativa entre este fator e um melhor prognóstico.

Tabela 7. Estudo da influência da idade, localização dos aneurismas e estado neurológico à admissão no *outcome* dos doentes, no momento da alta e 6 meses depois.

| | Alta (Valor P) | 6 meses após alta (Valor P) | Teste estatístico |
|---------------------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------|
| Idade | <0,01 | <0,01 | <i>Spearman</i> |
| Localização do aneurisma | 0,101 | 0,098 | <i>V de Cramer</i> |
| Escala WFNS | <0,01 | <0,01 | <i>Spearman</i> |

A taxa de mortalidade global registada fixou-se em 9,9%. Dos 371 doentes operados, 37 viriam a falecer: 12 doentes no *timing* ultra precoce (Grupo A - 6,2%) e 25 no *timing* precoce (Grupo B - 14,1%). O valor p obtido no teste Qui-Quadrado aplicado foi de 0,037 (<0,05) e o valor *Cramer's V* de 0,037 (<0,05) pelo que se verificou uma influência estatisticamente significativa do *timing* cirúrgico na taxa de mortalidade global.

A taxa de mortalidade cirúrgica mostrou um valor de 7,5%. O Grupo A apresentou uma taxa de mortalidade cirúrgica de 5,1% e o grupo B de 10,2%, tendo 28 doentes falecido nos primeiros 30 dias pós-operatório (10 doentes do grupo A e 18 do grupo B) e 9 doentes num intervalo temporal superior.

Os 37 doentes que faleceram foram estudados. A idade dos mesmos foi analisada (Gráfico 2). Verificou-se que a idade mínima foi 30 anos e a máxima 92 anos, tendo-se localizado a média de idades em 64,6 anos. A faixa etária mais comumente afetada foi entre 70-79 anos, seguida de 60-69 anos. O valor p obtido foi 0,142 (>0,05), o que não traduziu uma influência da idade dos doentes na taxa de mortalidade pós-operatória.

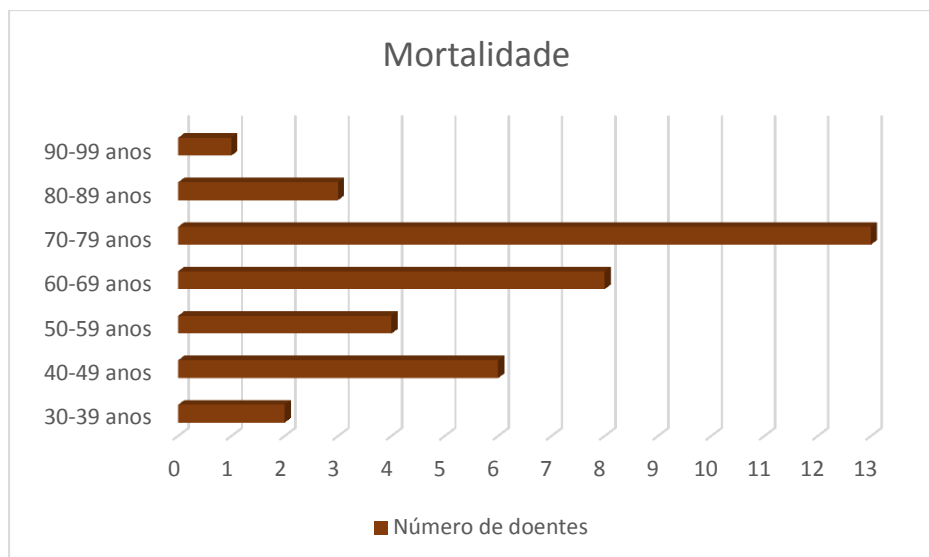


Gráfico 2. Distribuição da idade dos doentes que faleceram.

A avaliação neurológica dos doentes no momento de admissão hospitalar, através da escala da *WFNS*, foi igualmente estudada nos doentes que faleceram (Tabela 8). O teste utilizado mostrou um valor $p < 0,01$ e um valor *Cramer's V* $< 0,01$, ambos inferiores a 0,05, pelo que foi demonstrada uma relação estatisticamente significativa entre o grau neurológico dos doentes no momento de admissão e a taxa de mortalidade.

Tabela 8. Estado neurológico dos doentes que faleceram, no momento de admissão hospitalar.

| Mortalidade | Faleceu | Não faleceu | Total N (%) | Valor P | Teste estatístico |
|---------------------------------|-----------|-------------|-------------|---------|--------------------|
| N | 37 | 334 | 371 | | |
| WFNS | 37 | 334 | 371 | <0,01 | <i>V de Cramer</i> |
| 1 | 7 (18,9) | 191 (57,1) | 198 (53,4) | | |
| 2 | 9 (24,3) | 77 (23,1) | 86 (23,2) | | |
| 3 | 3 (8,1) | 21 (6,3) | 24 (6,5) | | |
| 4 | 12 (32,5) | 40 (12) | 52 (14) | | |
| 5 | 6 (16,2) | 5 (1,5) | 11 (2,9) | | |
| Escala WFNS dicotomizada | 37 | 334 | 371 | <0,01 | <i>V de Cramer</i> |
| Bom estado | 19 (51,4) | 289 (86,5) | 308 (83) | | |
| Mau estado | 18 (48,6) | 45 (13,5) | 63 (17) | | |

No grupo de doentes que faleceram, o estudo da localização dos aneurismas cerebrais não mostrou influência relativa sobre a taxa de mortalidade. Dezoito doentes apresentaram aneurismas cerebrais na região da ACA, 7 na região da ACM, 2 na Artéria Carótida Interna, 7 na região da Artéria Cerebral Posterior e 3 doentes com aneurismas múltiplos. O valor *Cramer's V* obtido foi 0,426 ($>0,05$).

Discussão

Os dois grupos de doentes formados apresentaram dimensões de amostra semelhantes, sendo o grupo A composto por 194 doentes e o grupo B por 177 doentes. Este facto contribuiu para uma maior homogeneidade entre as duas populações.

Os 371 doentes estudados apresentaram uma ampla distribuição de idades, sem, no entanto, existir uma variação significativa entre grupos. As médias das idades variaram 0,03 anos (55,95 vs 55,92 anos), pelo que não se observou uma diferença significativa. Foi possível concluir que a idade do doente não se revelou um fator determinante na decisão entre *timing* cirúrgico ultra precoce vs precoce.

O tratamento ultra precoce foi a modalidade preferida, tendo sido aplicada em mais 3,2% dos doentes admitidos com *WFNS* I-III e mais 11% com *WFNS* IV-V. Uma maior diferença percentual entre grupos foi registada nos doentes admitidos com “pior apresentação clínica” uma vez que, nestes, se impôs uma atitude terapêutica mais urgente com o intuito de prevenir a maior probabilidade de herniação cerebral, vasospasmo e re-hemorragia reconhecida^{3,8,20}. Contudo, a análise estatística efetuada não revelou uma associação significativa entre o estado neurológico dos doentes à admissão e o *timing* terapêutico escolhido.

A taxa de re-hemorragia foi de 3,6% no programa ultra precoce e de 5,1% no *timing* precoce, o que revela valores mais reduzidos do que os referenciados na literatura (12% em ultra precoce vs 22% em precoce)²⁰. Verificou-se um aumento na referida taxa de 1,4 vezes no programa precoce face ao ultra precoce. No entanto, o resultado não foi estatisticamente significativo, podendo-se atribuir ao reduzido número absoluto de doentes que sofreram esta complicação bem como à proximidade entre o número de casos dos dois grupos.

Duas funções matemáticas permitiram prever, com conhecimento prévio da avaliação neurológica pré-operatória, o estado neurológico do doente após clipagem aneurismática em

dois momentos: na alta e 6 meses após alta. No momento de alta, 40,5% do resultado clínico obtido e 6 meses após 31,9% dependeu, apenas, da *GCS* pré-operatória, o que mostrou um peso bastante significativo no *outcome* do doente, tendo em conta apenas um fator. Porém, na literatura, mais fatores conhecidos contribuem para o resultado clínico do doente após cirurgia. Destacam-se a idade, o estado neurológico à admissão (avaliada através da escala *WFNS*), a dimensão da hemorragia, a localização do aneurisma e a presença/ausência de edema cerebral, entre outros, como fatores coadjuvantes para obtenção de bons *outcomes*^{3,7-10, 15,19}.

Segundo Chen *et al.*², uma análise retrospectiva envolvendo 18 doentes concluiu que os doentes com pior apresentação clínica (*H&H* IV-V) teriam uma melhoria do prognóstico se submetidos a cirurgia ultra precoce seguida de derivação ventricular. Por sua vez, o estudo realizado por Wong *et al.*²⁰, mostrou uma tendência estatística ($p=0,062 >0,05$) para o benefício dos doentes com pior apresentação clínica (*WFNS* IV-V) tratados por clipagem ultra precoce, mas, apenas, 6 meses após alta. A taxa de re-hemorragia associada ao tratamento precoce foi 22% e a associada ao tratamento ultra precoce 12%, o que permitiu observar uma diminuição de 10% do risco de re-hemorragia, favorável ao *timing* mais urgente²⁰. Este facto prediz um dos principais objetivos do tratamento dos aneurismas cerebrais, com vista a melhorar a morbidade e mortalidade pós-operatória. Um terceiro estudo desenvolvido por Phillips *et al.*²², revelou uma tendência estatística para um melhor prognóstico nos doentes operados em *timing* ultra precoce, apesar de mais 9% dos doentes com “bom estado” à apresentação terem sido operados nas 72 horas após ictus²⁷. Contudo, em mais 12% dos doentes operados em programa ultra precoce foi utilizada a técnica endovascular em detrimento da cirurgia, o que pode ter contribuído para os melhores resultados nesta população.

No presente estudo, o *timing* ultra precoce mostrou-se mais vantajoso na obtenção de melhores resultados à data da alta hospitalar, uma vez que, da população de doentes com “bom resultado clínico” (*GOS* I-II), a maior parte foi tratada nas primeiras 24 horas pós-ictus. Enquanto isso, os doentes com “pior resultado clínico” (*GOS* III-V) foram tratados, em maior percentagem (14%), nas primeiras 72 horas pós-ictus. Na consulta de avaliação dos 6 meses pós-operatório, constatou-se, novamente, um maior benefício na recuperação dos doentes intervencionados no *timing* ultra precoce. Uma maior diferença entre *timings* na população de doentes que obtiveram “piores resultados”, comparativamente com os dados da avaliação na alta, foi encontrada. Mais 37,7% dos doentes operados por tratamento precoce obtiveram resultados menos satisfatórios.

Assim, foi demonstrado um benefício do tratamento ultra precoce sobre o precoce para todos os doentes. Esta vantagem não foi, somente, concluída nos doentes com “pior” grau neurológico na admissão, mas também nos doentes com “melhor” grau neurológico, mensurado pela escala *WFNS*. Os dois grupos estudados foram homogêneos para esta conclusão, uma vez que não se verificaram variações significativas do número de doentes avaliados em cada grau da *WFNS* nos dois grupos de tratamento analisados.

O estudo da mortalidade associada aos dois grupos de doentes traduziu uma taxa de mortalidade global de 9,9% e cirúrgica de 7,5%. Pela análise dos grupos verificou-se um aumento, aproximadamente, de 8% de mortalidade global (14,1% vs 6,2%) e de 5,1% de mortalidade cirúrgica (10,2% vs 5,1%) no grupo de tratamento precoce face ao ultra precoce, o que pode ser explicado pelo período de espera superior que os doentes vivenciaram entre o ictus e a cirurgia, potenciando maior deterioração clínica e aumento do risco de re-hemorragia^{16,17}. Dos doentes admitidos, 76,6% foram avaliados com *WFNS* I-II, o que significa que apresentavam, pelo menos, 13 pontos na escala *GCS* e ausência de qualquer défice neurológico focal. Os estudos publicados apresentam alguma variabilidade sobre a

mortalidade relacionada com a HSAa. Contudo, Laidlaw *et al.*, descreveram uma taxa de mortalidade, aproximada, de 9% nos doentes com “bom estado clínico” à admissão e de até 45% nos doentes com “pior estado clínico”¹⁷. Assim, as reduzidas taxas de mortalidade determinadas neste estudo podem ter tido, como condicionante, a elevada percentagem de doentes admitidos em “bom estado clínico”.

De notar ainda que, dos 37 doentes que faleceram, 31 ocorreram entre o ano de 2000 e 2011, e apenas 6 doentes entre 2012 e 2016. No serviço de Neurocirurgia do CHUC, a evolução no sentido da cirurgia ultra precoce para tratamento de rotura de aneurismas cerebrais teve maior impacto entre 2010 e 2012. Foi possível, com este trabalho, comprovar a eficácia na redução da taxa de mortalidade associada ao *timing* de tratamento mais precoce.

A idade avançada^{3,7-9,12}, a localização dos aneurismas na circulação cerebral^{3,7} e o grau clínico de admissão hospitalar dos doentes^{3,7,9,12,25}, avaliado pelas escalas *WFNS* e *H&H*, são reconhecidos fatores com impacto no prognóstico funcional dos doentes e na mortalidade após clipagem neurocirúrgica. Neste estudo, o grau clínico de admissão (*WFNS*) mostrou um resultado estatisticamente significativo ($p < 0,01$) para o *outcome* e para a mortalidade, podendo, como tal, uma melhor apresentação clínica ser considerada um bom fator preditivo de prognóstico. A idade jovem não mostrou uma associação significativa com a mortalidade ($p = 0,142 > 0,05$) mas sim com a morbilidade ($p < 0,01$). A rotura aneurismática numa localização diferente da ACM³, mais concretamente na ACoA⁷, constitui um fator de mau prognóstico. A localização preferencial dos aneurismas estudados nos doentes que faleceram concentrou-se na ACoA (43%), no entanto não foi determinada uma relação estatística significativa ($p = 0,426 > 0,05$) na mortalidade nem na evolução clínica pós-operatória ($p_{alta} = 0,101$ e $p_{6\text{ meses}} = 0,098$, ambos $> 0,05$) pelo que a localização dos aneurismas não influenciou significativamente o prognóstico.

Este trabalho apresenta algumas limitações. Desde logo o facto de ser um estudo com carácter retrospectivo e a amostra de doentes estabelecida ser reduzida bem como bastante heterogénea em aspetos como a idade ou as comorbilidades apresentadas na admissão. A ausência de avaliação clínica de alguns doentes 6 meses após alta contribuiu para resultados de *outcome* a 6 meses menos fidedignos. Estudos prospetivos com amostras mais robustas e randomizadas para o *timing* de tratamento serão necessários.

Conclusão

Este artigo revela que o tratamento ultra precoce traz benefícios na redução da morbidade e mortalidade dos doentes em comparação com o tratamento precoce. O fator de prognóstico com maior peso é o estado clínico do doente no momento de admissão hospitalar, avaliado pela escala da *WFNS*.

Com base na avaliação do doente pela Escala de Glasgow de Coma na admissão, é possível prever o grau neurológico dos doentes após cirurgia através de duas funções matemáticas apresentadas, obtendo-se o resultado na mesma escala usada na admissão.

A idade jovem dos doentes constitui um fator de melhor prognóstico nos doentes submetidos a clipagem aneurismática, no entanto não está provada a sua relação com a mortalidade. A localização dos aneurismas não influencia, significativamente, a sobrevida dos indivíduos.

Agradecimentos

Começo por agradecer ao Exmo. Sr. Prof. Doutor Marcos Daniel de Brito da Silva Barbosa, Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e Chefe de Serviço de Neurocirurgia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, os conhecimentos transmitidos, o auxílio na elaboração do estudo e a paciência demonstrada perante as minhas pretensões, fatores que se revelaram fundamentais para a concretização deste trabalho.

À Dra. Alexandra Arnaut, Mestre em Matemática pela Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade de Coimbra, agradeço a dedicação, os conselhos e a disponibilidade na realização do estudo estatístico.

Ao Dr. Ricardo Pereira e ao Dr. Miguel Carvalho pelos contributos essenciais à elaboração das conclusões deste trabalho.

À minha Mãe, ao meu Pai e ao meu Irmão, agradeço a inspiração, o estímulo que, diariamente, me transmitem na procura dos meus objetivos pessoais e profissionais e o carinho que espalham em meu redor.

À Joana, pela presença diária, pelo carinho, pela solidariedade e pelo amor demonstrados durante a nossa caminhada.

À minha Madrinha, pela cumplicidade que nos une desde o meu nascimento e pelo carinho recíproco que sempre nos acompanhará.

A todos os meus familiares (Avós, Padrinho, Tia, Primo e “Mãenheim”) e amigos que me acompanharam neste meu percurso académico e que me ajudaram a ser quem sou.

Referências bibliográficas

1. Van Lieshout J, Bruland I, Fischer I, Cornelius JF, Kamp A, Turowski B, et al. Time is life. Increased mortality of patients with aneurysmatic subarachnoid hemorrhage caused by prolonged transport time to a high-volume neurosurgical unit. *American Journal of Emergency Medicine*. 2016;35(1):45-50.
2. Chen J, Zhu J, He J, Wang Y, Chen L, Zhang C, et al. Ultra-early microsurgical treatment within 24 h of SAH improves prognosis of poor-grade aneurysm combined with intracerebral hematoma. *Oncology letters*. 2016;11:1173-1178.
3. Zhao B, Zhao Y, Tan X, Cao Y, Wu J, Zhong M, et al. Factors and outcomes associated with ultra-early surgery for poor-grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a multicentre retrospective analysis. *BMJ Open*. 2015;5(4):e007410.
4. Ayling OGS, Ibrahim GM, Drake B, Torner JC, Macdonald RL. Operative complications and differences in outcome after clipping and coiling of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 2015;123(3):621-8.
5. Ibrahim Ali AM, Ashmawy GAHO, Eassa AYE, Mansour OY. Hyperacute versus subacute coiling of aneurysmal subarachnoid hemorrhage a short-term outcome and single-center experience, pilot study. *Front Neurol*. 2016;7(JUN):1-5.
6. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2012;43(6):1711-37.
7. Zhao B, Yang H, Zheng K, Zequn L, Xiong Y, Xianxi T, et al. Preoperative and postoperative predictors of long-term outcome after endovascular treatment of poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J neurosurg*. 2016;126(6):1764-1771.

8. Zhao B, Tan X, Zhao Y, Cao Y, Wu J, Zhong M, et al. Variation in patient characteristics and outcomes between early and delayed surgery in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2016;78(2):224-231.
9. Van Donkelaar C, Bakker N, Veeger J, Uyttenboogaart M, Metzemaekers J, Eshghi O, et al. Prediction of outcome after subarachnoid hemorrhage: timing of clinical assessment. *J Neurosurg*. 2016;126(1):52-59.
10. Wang J, Alotaibi NM, Akbar MA, Ayling OGS, Ibrahim GM, Macdonald RL, et al. Loss of Consciousness at Onset of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage is Associated with Functional Outcomes in Good-Grade Patients. *World Neurosurgery*. 2017;98:308-313.
11. Macdonald RL, Diringner MN, Citerio G. Understanding the disease: aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1940-3.
12. Benes V, Jurak L, Brabec B, Nechanicka N, Sercl M, Endrych L, et al. Causes of poor outcome in patients admitted with good-grade subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir*. 2017;159(3):559-565.
13. Bojanowski MW. Considerations About Ultra-early Treatment of Ruptured Aneurysms. *Neurocrit Care*. 2014;21(1):1-3.
14. Consoli A, Grazinni G, Renieri L, Rosi A, De Renzis A, Vignoli C. Effects of Hyper-Early (<12 Hours) Endovascular Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms on Clinical Outcome. *Intervention Neuradiology*. 2013;19:195-202.
15. Inamasu J, Nakae S, Ohmi T, Kogame H, Kawazoe Y, Kumai T, et al. The outcomes of early aneurysm repair in World Federation of Neurosurgical Societies grade V subarachnoid haemorrhage patients with emphasis on those presenting with a Glasgow Coma Scale score of 3. 2016;33:142-147.

16. Pan JW, Zhan RY, Wen L, Tong Y, Wan S, Zhou YY. Ultra-Early Surgery for Poor-Grade Intracranial Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Preliminary Study. *Yonsei Med J.* 2009;50(4):521-524.
17. Laidlaw JD, Siu KH. Ultra-early surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcomes for a consecutive series of 391 patients not selected by grade or age. *J Neurosurg.* 2002;97(2):250-8.
18. Tykocki T, Czyz M, Machaj M, Szydlarska D, Kostkiewicz B. Comparison of the timing of intervention and treatment modality of poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *British Journal of Neurosurgery.* 2017;31(4):430-433.
19. Zhao B, Cao Y, Tan X, Zhao Y, Wu J, Zhong M, et al. Complications and outcomes after early surgical treatment for poor-grade ruptured intracranial aneurysms: A multicenter retrospective cohort. *International Journal of Surgery.* 2015;23(A):57-61.
20. Wong GKC, Boet R, Ng SCP, Chan M, Gin T, Zee B, et al. Ultra-early (within 24 Hours) aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2012;77(2):311-5.
21. Oudshoorn SC, Rinkel GJE, Molyneux AJ, Kerr RS, Dorhout Mees SM, Backes D, et al. Aneurysm treatment < 24 versus 24 - 72 h after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014;21(1):4-13.
22. Phillips TJ, Dowling RJ, Yan B, Laidlaw JD, Mitchell PJ. Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24 hours improve clinical outcome? *Stroke.* 2011;42:1936-45.
23. Teo M, Guilfoyle MR, Turner C, Kirkpatrick PJ. What factors determine treatment outcome in aneurysmal subarachnoid haemorrhage in the modern era? - a post hoc STASH analysis. *World Neurosurg.* 2017;105:270-281.

24. Gu DQ, Zhang X, Luo B, Long XA, Duan CZ. Impact of Ultra-early Coiling on Clinical Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Elderly Patients. *Acad Radiol.* 2012;19(1):3-7.
25. Luo YC, Shen CS, Mao JL, Liang CY, Zhang Q, He ZJ. Ultra-early versus delayed coil treatment for ruptured poor-grade aneurysm. *Neuroradiology.* 2015; 57(2):205-210.
26. Laidlaw JD, Siu KH, Batjer HH, Barrow DL, Solomon RA, Mee EW, et al. Poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcome after treatment with urgent surgery. *Neurosurgery.* 2003;53(6):1275-82.
27. Sousa E. Impacto do tratamento ultra precoce na hemorragia subaracnoideia de etiologia aneurismática. Revisão Sistemática. [Dissertação de Mestrado]. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2017.
28. Laureano R. Testes de Hipóteses com o SPSS – O meu manual de consulta rápida, 2ª edição. Lisboa: Edições Sílabo, Lda.; 2013.