



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RUI MIGUEL TERÊNCIO SOBRINHO

***Tratamento da Hemorragia Intraventricular -
Estado da Arte***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROCIRURGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DR. RICARDO JORGE NEGRÃO HENRIQUES PEREIRA
PROFESSOR DOUTOR MARCOS DANIEL DE BRITO DA SILVA BARBOSA

MARÇO, 2021

Tratamento da Hemorragia Intraventricular - Estado da Arte

Rui Miguel Terêncio Sobrinho¹

Ricardo Jorge Negrão Henriques Pereira^{1:2}

Marcos Daniel de Brito da Silva Barbosa^{1:2}

¹: Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra

²: Serviço de Neurocirurgia – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

E-mail: rui-sobrinho@hotmail.com

Coimbra, março de 2021

Sumário

Lista de Abreviaturas.....	3
Resumo.....	4
Abstract	5
Palavras-chave.....	6
Keywords.....	6
Introdução	7
Metodologia.....	11
Modalidades Terapêuticas e Seus Resultados	11
Drenagem Ventricular Externa e Fibrinolíticos Intraventriculares.....	11
Drenagem Lombar Externa.....	17
Cirurgia de Remoção Direta do Coágulo	18
Tratamento Neuroendoscópico da IVH.....	19
Sistema de Drenagem e Irrigação Contínua	21
Novas Abordagens Terapêuticas	22
Discussão	24
Score de Graeb	25
Proposta de Decisão Terapêutica.....	27
Proposta de Fluxograma de Decisão Terapêutica	30
Conclusão	31
Adendas.....	34
Agradecimentos.....	35
Referências bibliográficas.....	36

Lista de Abreviaturas

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CLEAR - Clot Lysis Evaluation of Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage

DL - Drenagem Lombar

EAM - Enfarte agudo do miocárdio

EVD - External Ventricular Drainage/ Drenagem Ventricular Externa

ECG - Eletrocardiograma

FES - Fluid Exchange System

HTA - Hipertensão Arterial

ICH - Intracranial Hemorrhage/ Hemorragia Intracraniana

IVH - Intraventricular hemorrhage/ Hemorragia Intraventricular

IVF - Intraventricular Fibrinolysis/ Fibrinólise Intraventricular

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

NE - Neuroendoscopia

PIC - Pressão Intracraniana

rt-PA - Alteplase

RSm - Escala de Rankin modificada

SG - Score de Graeb

SGm - Score de Graeb modificado

TC-CE - Tomografia axial computadorizada crânio-encefálica

TCE - Traumatismo Crânio-Encefálico

HIC - Hipertensão Intracraniana

PA - Pressão arterial

FSC - Fluxo sanguíneo cerebral

Resumo

A hemorragia intraventricular é definida pela presença de sangue no interior do sistema ventricular e está associada a elevadas taxas de morbi-mortalidade. Pode ser classificada em primária, quando confinada às cavidades ventriculares, ou secundária (grande maioria), quando decorre de um processo de extensão de uma hemorragia intraparenquimatosa ou sub-aracnoideia para o interior dos ventrículos.

O tratamento médico e cirúrgico deste tipo de hemorragia permanece, ainda hoje, um verdadeiro dilema terapêutico no campo da neurocirurgia. A melhor abordagem terapêutica, o tipo de doente que mais beneficiará dessa abordagem e a fase de evolução clínica mais indicada para se intervir constituem pontos de interrogação com respostas pouco consensuais na ausência de estudos que permitam definir normas de orientação clínica e critérios de inclusão e exclusão bem estabelecidos.

Os estudos mais relevantes realizados nos últimos anos baseiam-se nas opções terapêuticas mais promissoras e incluem a drenagem ventricular externa com ou sem utilização de fibrinólise intraventricular, a drenagem lombar, o sistema de drenagem intraventricular controlada com irrigação automatizada e monitorização contínua da pressão intracraniana e a neuroendoscopia.

Com a elaboração deste artigo de revisão, pretende-se analisar os resultados dos estudos mais recentes e com nível de evidência mais robusto publicados acerca do tratamento das hemorragias intraventriculares. A comparação da eficácia, segurança, complicações e impacto funcional das diferentes modalidades terapêuticas permitiu propor linhas de recomendação e orientação clínica que possibilitaram a esquematização de uma proposta de algoritmo de decisão terapêutica.

Assim, as técnicas neuroendoscópicas, por apresentarem os melhores resultados nas meta-análises mais recentes, foram assumidas como o tratamento de primeira linha. O sistema de drenagem intraventricular controlada com irrigação automatizada e monitorização contínua de pressão intracraniana, apesar de muito recente e pouco estudado, representa uma evolução tecnológica das técnicas de drenagem ventricular externa com cateter pelo que, naturalmente, se prioriza em relação a estas, independentemente da drenagem ventricular externa ser feita ou não com utilização de fibrinolíticos intraventriculares. A utilização de fibrinólise intraventricular constitui uma alternativa terapêutica essencial por estar amplamente disponível, mas deve ser usada com cautela, respeitando critérios que previnam, ao máximo, a re-hemorragia. A drenagem lombar, mostrou-se um importante complemento terapêutico sinérgico à drenagem ventricular externa com fibrinólise intraventricular, permitindo diminuir

as necessidades de derivação ventricular definitiva, desde que cumpridos os respectivos critérios de utilização.

Abstract

Intraventricular hemorrhage is defined by the presence of blood within the ventricular system and is associated with high rates of morbidity and mortality. It can be classified as primary, when confined to the ventricular cavities, or secondary (the vast majority), when it results from an intraparenchymal or subarachnoid hemorrhage extension process into the ventricles.

The medical and surgical treatment of this type of hemorrhage remains, even today, a real therapeutic dilemma in the field of neurosurgery. The best therapeutic approach, the type of patient that will benefit most from each approach and the phase of clinical evolution best suited to intervene are questions which answers that are not widely accepted in the absence of studies that allow the definition of well-established clinical guidelines as well as inclusion and exclusion criteria.

The most relevant studies carried out in recent years are based on the most promising therapeutic options and include external ventricular drainage with or without the use of intraventricular fibrinolysis, lumbar drainage, controlled intraventricular drainage system with automated irrigation and continuous monitoring of intracranial pressure and neuroendoscopy.

With this review article, we analyze the results of the most recent studies with the highest level of published evidence concerning the treatment of intraventricular hemorrhages. The comparison of the efficacy, safety, complications, and functional outcome of the different therapeutic modalities allowed to propose lines of recommendation and clinical guidance that made it possible to outline a proposal for a therapeutic decision algorithm.

Thus, neuroendoscopic techniques, since they present the best results in the most recent meta-analysis, were assumed to be the first-line treatment. The controlled intraventricular drainage system with automated irrigation and continuous monitoring of intracranial pressure, although very recent and little studied, represents a technological evolution of external ventricular drainage techniques with a catheter, which naturally gives priority to these, regardless of intraventricular drainage be performed with or without intraventricular fibrinolysis. The use of intraventricular fibrinolysis is an essential therapeutic alternative because it is widely available, but it should be used with caution, respecting criteria that prevent re-hemorrhage to the maximum. Lumbar drainage proved to be an important

therapeutic complement synergistic to external ventricular drainage with intraventricular fibrinolysis, allowing to reduce the need for a permanent ventricular bypass, as long as the respective usage criteria are met.

Palavras-chave

Hemorragia Intracraniana; Hemorragia Intraventricular; Fibrinólise Intraventricular; Drenagem Ventricular Externa; Neuroendoscopia.

Keywords

Intracranial Hemorrhage; Intraventricular Hemorrhage; Intraventricular Fibrinolysis; External Ventricular Drainage; Neuroendoscopy.

Introdução

Hemorragia Intraventricular (IVH) é definida pela presença de sangue no interior das cavidades ventriculares e pode ser classificada em IVH primária ou secundária.

A IVH primária representa a minoria das IVH (cerca de 30%), e caracteriza-se como uma hemorragia que está confinada ao sistema ventricular e que resulta de uma fonte hemorrágica intraventricular ou de uma lesão que é contígua aos ventrículos - trauma intraventricular, aneurismas e malformações vasculares ou tumores, geralmente do plexo coroideu.¹ É uma entidade pouco frequente, uma vez que representa apenas 3.1% de todas as hemorragias não-traumáticas do sistema nervoso central, permanecendo ainda pouco compreendida.² Consequentemente, é muitas vezes abordada como um diagnóstico de exclusão.³

Por outro lado, a IVH secundária, que representa aproximadamente 70% das Hemorragias Intraventriculares, ocorre como uma extensão de uma hemorragia intraparenquimatosa ou sub-aracnoideia diretamente para o interior do sistema ventricular¹ e é uma preditora independente de mau prognóstico.⁴ Na verdade, a sua etiologia principal é a Hemorragia Intracerebral (ICH) espontânea, onde em aproximadamente 40 a 45% dos casos se verifica a existência de uma IVH.³ É importante referir que a ICH é a segunda forma mais comum de Acidente Vascular Cerebral (AVC), com uma incidência na população de 1.2-4/10,000/ano⁵, estando associada a taxas de mortalidade estimadas que podem ser tão altas como 40-50%, com a maioria dos sobreviventes incapacitados aos 6 meses, mas que são devastadoramente exponenciadas para percentagens de mortalidade que podem alcançar os 80%, no caso de desenvolvimento de IVH.⁶ Dada a incidência anual de ICH, estima-se que a IVH surja em aproximadamente 1 milhão de doentes por ano em todo o mundo.⁷ O envelhecimento da população e o aumento da prescrição terapêutica anti-coagulante e/ou anti-agregante para uma miríade de indicações é, de certa forma, responsável pelo crescente aumento da incidência da ICH/IVH.³ Segue-se a hemorragia sub-aracnoideia (HSA) decorrente da rotura de um aneurisma, com 13 a 28% dos casos desta hemorragia a apresentarem-se simultaneamente com IVH. Neste caso, a maior parte das IVHs ocorre não por extensão direta ao sistema ventricular, mas porque o LCR circula no espaço subaracnoideu, alcançando, no seu trajeto, os ventrículos e acabando, naturalmente, por se depositar nestes. Outras etiologias da IVH secundária incluem também o Traumatismo Crânio-Encefálico (TCE), malformações arteriovenosas, trombose do seio venoso e doença de moyamoya.³

Apesar de um possível surgimento em qualquer faixa etária, a IVH apresenta uma distribuição bi-modal, com uma maior incidência nos idosos (através das etiologias supra-elencadas) e nos recém-nascidos pré-termo. Nestes últimos, ocorre tipicamente como resultado de uma hemorragia da matriz germinal - uma região cerebral sub-ependimária e contígua aos ventrículos laterais - podendo afetar até um terço dos nascimentos pré-termo extremos, com mortalidades que podem ir até metade dos casos e, em caso de sobrevivência, frequentemente cursando com sequelas neurológicas significativas tais como paralisia cerebral, atraso do desenvolvimento psico-motor, surdez neuro-sensorial e cegueira.⁸ Por se tratar de uma entidade nosológica pediátrica de características muito específicas e distintas da IVH nos adultos, a sua abordagem terapêutica não se enquadra no âmbito desta revisão.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de IVH são: idade avançada, ICH volumosa, pressão arterial média superior a 120 mmHg e a localização primária da hemorragia intracerebral⁹, com as estruturas sub-corticais profundas com um risco tendencial hemorrágico superior, nomeadamente o putamen (35-50%), lobos (30%), tálamo (10-15%), ponte (5-12%), núcleo caudado (7%) e cerebelo (5%).¹⁰ A maioria das IVHs são, portanto, secundárias e relacionadas a hemorragias hipertensivas que envolvem os gânglios da base e o tálamo.¹¹

Em termos fisiopatológicos, a IVH secundária resulta da erosão da parede ventricular originada pela expansão hemorrágica decorrente de uma rotura vascular numa ICH, envolvendo também distensão regional dos vasos sub-ependimários, com alguns destes vasos ocluídos por trombos.¹² Sabe-se que a erosão ependimária pode ser o evento primário que leva à entrada de sangue nos ventrículos, porém, esta erosão pode também ser secundária à presença de sangue intraventricular, manifestando-se multifocalmente. Adicionalmente, está também descrito na literatura a ocorrência de pequenos enfartes hemorrágicos parenquimatosos na fronteira dos ventrículos, que se presume poderem romper através do epêndima para as cavidades ventriculares.¹³ Assim, e sistematizando, existem três mecanismos patológicos principais responsáveis por lesão neurológica, que contribuem para as altas taxas de morbi-mortalidade da IVH:

- 1) Hidrocefalia obstrutiva aguda¹⁴ – a presença de sangue no interior das cavidades ventriculares provoca uma obstrução à drenagem do líquido cefalorraquidiano (LCR) para o espaço sub-aracnoideu. Como a produção de LCR se mantém contínua, gera-se um aumento progressivo da pressão intracraniana (PIC), que resulta na diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), podendo esta complicação tornar-se verdadeiramente ameaçadora da vida, em casos de IVH severas e não tratadas.⁷

- 2) Lesão local das estruturas adjacentes – foi demonstrada, em estudos animais, a lesão de estruturas cerebrais peri-ventriculares adjacentes pela IVH, especialmente o tronco cerebral, não só através da inflamação e edema causado pelo sangue e respetivos produtos de degradação, mas também pelo efeito de massa do coágulo, com compressão mecânica do tecido cerebral subependimário, diminuindo localmente o FSC.¹⁵⁻¹⁸
- 3) A presença de metabolitos de degradação sanguínea e mediadores inflamatórios no LCR – causam inflamação adicional e fibrose a nível das granulações aracnoideias, originando uma hidrocefalia comunicante que pode tornar-se permanente.^{18,19}

Clinicamente, as manifestações da ICH/IVH dependem do volume e da localização da hemorragia, mas geralmente o início de ICH/IVH é apoplético, com cefaleias, hemiparésia, alteração do estado mental ou coma como sintomas iniciais. Outros sintomas menos comuns incluem náuseas, vômitos, alterações visuais e diplopia. A estabilidade clínica que alguns doentes podem apresentar em fases iniciais com sintomas ligeiros a moderados, declina frequentemente, podendo culminar em coma e morte. Uma rápida elevação da pressão intracraniana associada a edema cerebral marcado pode também levar a herniação cerebral. Nestes doentes, normalmente a pressão arterial encontra-se elevada, não só devido a HTA essencial não controlada, mas também pela libertação de catecolaminas secundárias ao efeito da ICH/IVH nos hemisférios cerebrais. Os doentes com lesões supra-tentoriais podem apresentar-se com hemiparésia contra-lateral à hemorragia e aqueles que apresentam lesões infra-tentoriais têm, por norma, uma evolução mais devastadora, podendo progredir rapidamente para morte cerebral. Sintomas sugestivos de lesão infra-tentorial incluem coma, oftalmoplegias intranucleares, alterações pupilares, tetraparésias e movimentos de descorticação.^{20,21} Já a IVH primária, foi inicialmente caracterizada há mais de 80 anos por Gordon *et al* como presença de coma com ausência de hemiplegia, paraplegia ou reflexos patológicos, associados a hiperextensão muscular, hipertermia e contrações mioclónicas e tetânicas.¹² No entanto, existem hoje estudos que referem, por ordem decrescente de incidência, a alteração do estado mental, as cefaleias, as náuseas e os vômitos como as manifestações clínicas mais comuns à sua apresentação, com cerca de 50% dos doentes com hidrocefalia já estabelecida.²

A tomografia axial computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) é o exame imagiológico de eleição para o diagnóstico de ICH/IVH, permitindo a identificação da hemorragia aguda que se estende ao interior das cavidades ventriculares (o sangue surge, neste contexto, como uma lesão hiperdensa) e alterações clínicas associadas como edema cerebral e hidrocefalia. Apesar da Ressonância Magnética ser igualmente eficaz na deteção desta hemorragia,

raramente é realizada no serviço de urgência pela sua aquisição imagiológica mais lenta.²² Se a TC-CE evidenciar IVH secundária a hemorragia parenquimatosa talâmica profunda ou dos gânglios da base num adulto e, especialmente, num idoso ou hipertenso, ou se a hemorragia primária é lobar e existe uma forte suspeita clínica de estar relacionada a uma coagulopatia, angiopatia amilóide ou conversão de enfarte cardioembólico, então não é mandatório realizar outros meios imagiológicos de diagnóstico. Todavia, se após estas considerações, a etiologia da IVH permanecer incerta, está indicado a realização de Ressonância Magnética Cerebral e/ou Angiografia, sobretudo se terapêutica antiagregante for considerada. Adicionalmente, existe também uma forte recomendação para a realização de aquisição imagiológica vascular (Angio-TC, Angio-RM ou Angiografia Digital) a todos os doentes com IVH primária sem causa aparente e para todos os que apresentem simultaneamente IVH e idade inferior a 45 anos.²³⁻²⁵

No que concerne ao prognóstico, sabe-se que IVH nem sempre é sinónimo de um mau desfecho como antigamente se pensava, podendo até mesmo existir IVHs primárias volumosas com uma boa evolução clínica.^{26,27} No entanto, IVHs secundárias associadas a hemorragias sub-aracnoideias, a ICHs destrutivas centralmente ou a terapêutica anti-coagulante estão, por norma, ligadas a condições neurológicas mais deletérias à apresentação e, subsequentemente, a um pior prognóstico.^{28,29} Compressão cerebral periventricular e distensão do quarto ventrículo por uma IVH massiva é mencionada como um sinal premonitório de mortalidade precoce.³⁰

O tratamento das IVHs engloba diversas abordagens terapêuticas que incluem a Drenagem Ventricular Externa (EVD) com ou sem uso de um agente fibrinolítico (rt-PA; uroquinase) ou a evacuação cirúrgica que, classicamente, pode ser feita por Craniotomia e, mais recentemente, por Neuroendoscopia ou com recurso a um sistema de drenagem intraventricular controlada com irrigação automatizada e monitorização contínua da pressão intracraniana.

Neste artigo de revisão, pretende-se dissecar os mais recentes desenvolvimentos, indicações e progressos médico-cirúrgicos da terapêutica das IVHs, apresentando uma narrativa crítica e concisa, baseada em publicações na vanguarda do conhecimento, que permita a comparação da eficácia e segurança entre as diversas modalidades terapêuticas no momento.

Metodologia

A pesquisa bibliográfica foi elaborada através da plataforma digital PubMed com os termos de pesquisa “Intracranial Hemorrhage”, “Intraventricular Hemorrhage”, “Intraventricular Fibrinolysis”, “External Ventricular Drainage” e “Neuroendoscopy”.

Foi realizada uma pesquisa que incluiu: artigos de revisão mais genéricos fundamentais para a elaboração de uma introdução teórica acerca das IVHs; artigos de revisão específicos de cada opção terapêutica abordada; estudos retrospectivos, estudos prospectivos e meta-análises que permitiram comparar as diferentes abordagens terapêuticas existentes.

As referências bibliográficas dos vários artigos pesquisados permitiram, por sua vez, tomar conhecimento de novos artigos que se evidenciarem úteis para a realização desta revisão científica.

Os artigos incluídos foram publicados em língua inglesa desde 1938 até 2021, com particular ênfase na bibliografia mais recente e publicada após 2015.

O nível de evidência de cada estudo e o grau de impacto da revista onde foi realizada a publicação foi tido em consideração, conferindo-se maior grau de relevância a estudos mais robustos, realizados em larga escala e publicados em revistas com elevado fator de impacto.

Modalidades Terapêuticas e Seus Resultados

Drenagem Ventricular Externa e Fibrinolíticos Intraventriculares

Drenagem Ventricular Externa é uma técnica neurocirúrgica que requer a colocação de um cateter geralmente no ventrículo lateral, ao nível do foramen de Monro. Para além de permitir a monitorização da pressão intracraniana (PIC), constitui uma possível abordagem terapêutica da hipertensão intracraniana através da drenagem de LCR e/ou sangue.³¹ No contexto de IVH, a drenagem ventricular externa (EVD) é usada para baixar rapidamente a PIC e é perpetuada até ocorrer uma dissolução dos coágulos de sangue intraventriculares suficiente para permitir a normal circulação do LCR, uma vez que para além da obstrução ao

fluxo, podem possuir um efeito de massa que irá contribuir consideravelmente para o desenvolvimento de edema cerebral, aumentando assim a morbi-mortalidade.³² Não obstante, a utilização da EVD apresenta complicações e limitações consideráveis. Em primeiro lugar, para além de uma remoção por vezes demasiado lenta do sangue intraventricular,¹¹ este shunt pode deixar de funcionar devido a uma obstrução por coágulos sanguíneos, o que leva a um mau controlo da PIC e a um risco aumentado de infeções, podendo ter de ser substituído várias vezes. Substituições seriadas de EVDs e drenagem prolongadas no tempo que são, não raras vezes, necessárias na abordagem da hidrocefalia pós-IVH, estão ligadas a um risco aumentado de ventriculite.

Em segundo lugar, paralelamente à hidrocefalia e como foi abordado na fisiopatologia anteriormente, o efeito de massa do coágulo pode comprometer a perfusão local tecidual, originando isquémia, enquanto que a presença de sangue e seus metabolitos de degradação no LCR contribui para edema periventricular, morte celular e fibrose das granulações aracnoideias, fatores que, quando combinados, podem originar hidrocefalia comunicante que dependerá de derivação de LCR com shunts definitivos, mesmo após dissolução do coágulo.³³

Desta forma, nos últimos anos tem existido um interesse crescente na utilização de agentes fibrinolíticos concomitantemente à EVD e administrados através do cateter ventricular porque foram inicialmente demonstrados em estudos animais e clínicos que a administração destes agentes, nomeadamente uroquinase, estreptoquinase e rt-PA poderiam, provavelmente, diminuir a morbi-mortalidade ao acelerar a *clearance* de sangue e a lise do coágulo.¹¹

A injeção destes agentes em doentes com IVH foi inicialmente descrita em 1990 e, até hoje, tem mostrado resultados variados.³³ O interesse da sua utilização é perceptível na medida em que representam uma extensão mínima da abordagem terapêutica rotineira que inclui a colocação de cateter de EVD. No entanto, as preocupações acerca da segurança da sua utilização devem-se a um possível efeito descrito na expansão da hemorragia de origem após a administração do fibrinolítico, à ocorrência de ventriculite pelo uso repetido do cateter de EVD, ao possível prolongado período de tempo necessário para a evacuação adequada do sangue intraventricular e ao potencial insucesso desta abordagem numa obtenção substancial da diminuição do volume de IVH.⁶ Na verdade, em caso de suspeita de aneurisma, malformação arteriovenosa ou outra malformação vascular, os fibrinolíticos intraventriculares não devem ser utilizados até ser neutralizada a fonte hemorrágica.^{16,34} Embora a uroquinase tenha sido o fibrinolítico de escolha inicialmente, rt-PA tornou-se, atualmente, o fármaco de eleição para este propósito.²⁰

As *guidelines* da *American Heart Association/American Stroke Association* de 2015, a partir dos estudos realizados até à data, concluíram que a eficácia e a segurança dos

fibrinolíticos no tratamento da IVH eram incertas (recomendação de classe IIb, nível de evidência B), todavia, em 2015 havia ainda alguns estudos importantes em fases de desenvolvimento³³ tal como a fase 3 do CLEAR III trial randomizado.³⁵

O ensaio clínico *Clot Lysis Evaluation of Accelerated Resolution of IVH phase III* (CLEAR III³⁵) foi um dos estudos mais relevantes realizados mais recentemente e, conseqüentemente, permanece fulcral a sua descrição e análise. Foi projetado para fornecer um maior nível de evidência em relação ao tratamento da IVH e os seus resultados foram publicados no *The Lancet* em 2017 por Hanley *et al*, descrevendo um estudo aleatorizado, duplamente cego, multi-centralizado, multi-regional e com controlo de placebo, onde foram avaliados os resultados da eficácia da utilização de alteplase intraventricular no impacto funcional de doentes com IVH. Neste estudo, 500 doentes internados nos cuidados intensivos com cateteres de EVD já colocados para o tratamento de IVH a obstruir o 3º ou 4º ventrículos e ICHs supra-tentoriais não traumáticas de volume igual ou inferior a 30 mL estáveis durante pelo menos 6h após colocação do cateter de EVD, sem coagulopatia ou suspeita de malformação vascular, foram aleatorizados para receber alteplase intraventricular vs soro fisiológico intraventricular via cateter de EVD. Foram realizadas TC-CEs seriadas a cada 24h e a administração foi continuada a cada 8h até que 12 doses fossem dadas, ou até que o terceiro e quarto ventrículos desobstruíssem, fosse aliviado o efeito de massa ou 80% do coágulo fosse removido. Posteriormente, os doentes foram avaliados através de diferentes escalas e índices (*Extended Glasgow Outcome Scale, Barthel index, Supports Intensity Scale, e National Institutes of Health Stroke Scale*) nos dias 7, 30, 180 e 365 pós intervenção inicial.

Relativamente aos resultados e em concordância com estudos anteriores, foi demonstrada segurança na utilização da alteplase intraventricular, existindo uma associação a taxas significativamente mais baixas de ventriculite bacteriana e eventos adversos sérios comparativamente à utilização do soro fisiológico. Também os casos de morte cerebral, respiratória e súbita foram mais baixos no grupo alteplase. Não obstante, há que ter em consideração uma limitação deste estudo no ponto em que se demonstra uma maior segurança da utilização intraventricular da alteplase face a soro fisiológico, o que não significa necessariamente que a alteplase seja mais segura que a EVD sem a introdução de qualquer substância, já que a administração de soro fisiológico não é representativa da prática clínica usual. Ainda assim, de forma otimista e como já tem vindo a ser sugerido por publicações prévias, o estudo não demonstrou um risco significativo associado ao uso de alteplase intraventricular. Ficou também demonstrada uma diminuição de 50% no risco de mortalidade no grupo alteplase, no entanto, não se verificou melhoria substancial no impacto prognóstico com os *cut-offs* utilizados dentro deste grupo. Tomando estes resultados em consideração,

percebe-se que com a alteplase intraventricular há uma maior probabilidade de sobrevivência dos doentes, apesar deste feito ser possível à custa de défices funcionais severos.

Este estudo elenca também um outro aspeto importante e, certamente, com relevância futura, ao demonstrar que melhores taxas de sobrevivência e impacto funcional estavam associadas a evacuações de coágulos tanto mais completas como mais rápidas. No entanto, existe aqui um ponto curioso e, de certa forma, paradoxal. Como o grupo alteplase apresentou uma evacuação maior e mais rápida, seria de esperar que estes resultados fossem naturalmente transferidos para o impacto prognóstico, o que não se verificou. De facto, os autores relatam que apenas 33% dos doentes neste grupo atingiram 80% da *clearance* de IVH antes da cessação da intervenção terapêutica, tendo-se verificado uma divergência substancial na completa remoção do coágulo em ambos as coortes consoante a localização da implantação do cateter ventricular de EVD relativamente à zona de maior aglomeração de coágulos e relativamente ao número de catéteres implantados (1 vs 2), com ausência de padronização nestes dois pontos-chave. De certa forma, isto permite-nos a suposição que os parâmetros escolhidos no estudo poderão ter impedido os doentes de beneficiar ao máximo da intervenção com alteplase.^{35,36}

Ainda em 2017, foram realizados outros estudos de sub-análise do CLEAR III, permitindo retirar conclusões relevantes.³⁷ Através de um estudo observacional prospetivo realizado por Fam *et al*, foram analisados dados relativos à contagem do número de células, quantidade de proteínas e glicorráquia do LCR de participantes do CLEAR III. Ficou demonstrado que, nos dias subsequentes a uma IVH, ocorre uma normal resposta inflamatória asséptica do LCR primariamente dependente do volume hemorrágico inicial, sendo, por um lado, esta reação exacerbada por volumes hemorrágicos iniciais de maior magnitude e, por outro, pelo uso intraventricular de alteplase, sugerindo, assim, propriedades pró-inflamatórias dos fármacos fibrinolíticos neste contexto. A inflamação foi evidenciada por um pico de pleocitose no LCR aquando da utilização da alteplase, independentemente do volume de IVH, ritmo de evacuação de sangue intraventricular e, obviamente, na ausência de infeção. Ficou, portanto, evidenciado que, apesar desta resposta inflamatória exacerbada pela fibrinólise, a pleocitose no LCR não afetou a mortalidade nem o impacto funcional dos doentes, o que sugere uma eventual compensação que se sobrepõe à inflamação, provavelmente pelas altas taxas de evacuação hemorrágica intraventricular com o uso dos fibrinolíticos. Assim, os autores colocam a pertinente questão: será possível que a modulação da resposta inflamatória, através da utilização de fármacos anti-inflamatórios esteroides e não esteroides, possa potenciar os benefícios da terapêutica fibrinolítica intraventricular?³⁸

Considerações respeitantes à segurança da terapêutica fibrinolítica intraventricular foram também tecidos por Fam *et al* num outro estudo observacional prospetivo dos dados

do CLEAR III. Concluiu-se que é imprescindível a utilização de técnicas de imagiologia vascular no rastreio de doentes com IVH antes da utilização da alteplase, uma vez que a segurança destes mesmos doentes pode ser posta em causa pela presença de uma lesão estrutural vascular, não sendo fidedigna a exclusão desta mesma lesão unicamente por características demográficas do doente.³⁹

Outro aspeto importante a avaliar nos doentes com IVH são as percentagens de necessidade de derivação definitiva de LCR consoante as várias abordagens terapêuticas efetuadas. Na prática clínica, após normalização da PIC e resolução da hidrocefalia, está preconizado o desmame ou clampagem da EVD, sendo que, em caso de insucesso, opta-se pelo *shunt* definitivo de LCR (18-30% dos doentes com ICH que requerem EVD).⁴⁰ No entanto, disfunção do *shunt* e infeção do SNC ocorrem frequentemente, pelo que têm sido intensamente estudadas estratégias que visem prevenir a realização destas derivações definitivas de LCR.⁴¹ Num estudo publicado também em 2017 por Murthy *et al*, de forma semelhante aos estudos anteriores, foi realizada mais uma análise prospetiva dos dados do CLEAR III. Primeiramente, percebeu-se que a derivação ventricular definitiva não estava associada a um aumento da mortalidade, mas que se correlacionava com um mau *status* funcional de entre os sobreviventes com IVH severa. Em segundo lugar e mais importante, importa salientar que neste estudo a incidência de dependência de *shunt* foi de 18%, não diferindo com o grupo de tratamento (alteplase intraventricular vs soro fisiológico). Estes achados contrastaram com os resultados de um pequeno estudo prospetivo realizado em 2009 com uma população de 22 doentes com IVH, onde a combinação de EVD, trombólise intraventricular e drenagem lombar de LCR obviavam a necessidade de cirurgia de *shunt* definitivo, apesar de o estudo de 2017 por Murthy *et al* não envolver drenagem lombar espinal. Para além da alteplase, nenhum achado imagiológico ou análise laboratorial de LCR estudado por Murthy *et al* provou ser um preditor útil do desfecho clínico com derivação de LCR definitiva, enquanto outros quatro parâmetros que incluem uma presença precoce de PIC > 30mmHg, elevados fluxos diários de drenagem de LCR, colocação de múltiplos EVDs e raça negra mostraram um risco aumentado e independente para tal. Estes dados sugerem-nos que indicadores clínicos precoces de obstrução do fluxo de LCR (PIC e drenagem de LCR) são melhores preditores da necessidade futura de derivação ventricular definitiva que parâmetros radiográficos em doentes com IVH espontânea, e apoiam fortemente a hipótese dos fibrinolíticos intraventriculares não estarem associados a um maior risco desta mesma dependência.⁴⁰

Por fim, em 2020, à luz das recentes conclusões do CLEAR III e dos resultados conflituosos existentes na restante literatura no que diz respeito ao impacto funcional e segurança dos fibrinolíticos intraventriculares, e uma vez que não existiam quaisquer meta-

análises que incluíssem meta-regressão e exploração de vieses de publicações em diferentes *outcomes* avaliados até à data, é publicado na revista *Neurocritical Care* uma revisão sistemática e meta-análise que avaliou a terapêutica IVF após IVH não-traumática em relação ao seu impacto na mortalidade, funcionalidade do doente, hemorragia intracraniana, ventriculite, tempo de evacuação do terceiro e quarto ventrículos, obstrução de cateteres de EVD e dependência de shunt definitivo. Foram incluídas publicações de ensaios clínicos aleatorizados, estudos coorte prospetivos, mas também estudos coorte retrospectivos e séries de caso-controlo devido à escassez de estudos existentes, englobando um total de 1020 doentes, dos quais 526 realizaram tratamento fibrinolítico intraventricular. Os resultados mostraram que os doentes sob terapêutica fibrinolítica intraventricular apresentavam menor risco de mortalidade e de obstrução de EVD e evacuação mais rápida de sangue do terceiro e quarto ventrículos comparativamente aos doentes unicamente sob EVD. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no impacto funcional, dependência de *shunt* definitivo, ventriculite e hemorragia. No entanto, a correção para vieses de publicação estimou um risco aumentado para hemorragia intracraniana e um risco diminuído para ventriculite nos doentes sob IVF. Estes achados vieram de encontro com os resultados evidenciados pelo CLEAR III, este último apresentando apenas taxas ainda menores de ventriculite para o grupo IVF. Foi também perceptível que houve um aumento nos últimos anos da utilização de rt-PA, tornando-se este fibrinolítico mais utilizado que a uroquinase (55% vs 45%) e que o tipo de fibrinolítico usado não parecia alterar nenhum *outcome*, contrariamente a publicações mais antigas. Um resultado interessante foi a constatação de um aumento verificado das hemorragias intracranianas sintomáticas em doentes sob IVF, após a correção para vieses de publicação. Apesar do número destes eventos ser muito reduzido na maioria dos estudos incluídos, houve dois estudos que reportaram incidências muito mais altas que os restantes. Em ambos foi utilizada uma dose de rt-PA de 6mg/24h, valor este acima da média de 4mg/24h usada em estudos mais recentes que sugerem a segurança de utilização da terapêutica IVF, tal como o CLEAR III. Estes problemas de segurança têm, de certa forma, vindo a ser colmatados pelos últimos estudos através da delineação de critérios de segurança objetivos de forma a prevenir complicações, tais como a confirmação de estabilidade do coágulo de sangue por TC-CE durante pelo menos 6h após colocação do cateter de EVD, baixas doses de fibrinolítico infundidas ao longo de 24h e TC-CEs efetuados diariamente. Os autores salientam também que, embora o acesso seriado e repetido às cavidades ventriculares esteja geralmente associado a um aumento do risco de ventriculite, a constatação de uma associação protetora contra o seu desenvolvimento pode ser atribuída à rápida evacuação sanguínea ventricular proporcionada pelo uso de IVF, limitando o tempo de permanência *in situ* da EVD, o que *per si* se correlaciona diretamente com a incidência de ventriculite.³³

Drenagem Lombar Externa

Independentemente dos efeitos dos fibrinolíticos intraventriculares na cirurgia de derivação ventricular definitiva, tem sido também estudada a hipótese de colocação de drenos lombares (DL) como método de abordagem da hidrocefalia comunicante, visto que têm ultimamente sido associados a reduzidas taxas de dependência de *shunt* definitivo, presumivelmente por ajudarem a restaurar a circulação fisiológica de LCR.

Como mencionado anteriormente, numa IVH, para além das complicações agudas, as mais importantes vias tardias de disfunção ocorrem pela libertação de substâncias neurotóxicas pró-inflamatórias resultantes de metabolitos de degradação sanguínea nos ventrículos, com extensão para o espaço sub-aracnoideu. Este processo afeta as granulações aracnoideias impedindo a reabsorção de LCR, podendo levar a uma hidrocefalia comunicante que requer cirurgia com *shunt* definitivo em até 25-45% de todos os doentes com IVH. Sabe-se que a extensão das hemorragias sub-aracnoideias e intraventriculares está independentemente associada à dependência permanente de *shunt* no futuro. Desta forma, torna-se fácil compreender que a drenagem lombar, por ser uma terapêutica que visa, não só, uma rápida remoção do sangue intraventricular (tal como acontece na IVF associada a EVD), mas também uma drenagem dos metabolitos pró-inflamatórios/neurotóxicos de degradação do coágulo sanguíneo através do espaço sub-aracnoideu espinhal – facto, aliás, suportado pela diminuição da contagem celular e do nível de proteínas no LCR durante a sua utilização – seja uma potencial abordagem na diminuição da dependência de *shunt* definitivo e na morbilidade associada a este mesmo *shunt*, pelas suas capacidades em evitar a aracnoidite severa e restaurar a circulação fisiológica de LCR.

Importa referir que esta técnica só é aplicável quando a hidrocefalia obstrutiva foi resolvida com sucesso e o fluxo externo de LCR dos ventrículos laterais via terceiro e quarto ventrículo para o espaço sub-aracnoideu já não está impossibilitado pelos coágulos intraventriculares. Caso contrário, a derivação de LCR das cisternas lombares pode originar um gradiente de pressão descendente e conseqüentemente levar a herniação cerebral. Assim, a drenagem lombar só pode ser usada em doentes com IVH severa após tratamento inicial com fibrinolíticos intraventriculares e evacuação completa de sangue do terceiro e quarto ventrículos, ou no caso da IVF não ser aplicável, quando já não existe evidência radiológica de obstrução desses ventrículos.

Uma abordagem conjunta com a utilização de DL e fibrinolíticos intraventriculares foi testada com sucesso em estudos observacionais de coorte, demonstrando um impacto significativo na diminuição das taxas de *shunt* definitivo.^{42,43} Posto isto, um ensaio clínico

realizado por Staykov *et al* e publicado em 2017, investigou a eficácia na diminuição de percentagens de *shunts* definitivos e a segurança dos fibrinolíticos intraventriculares associados a DL ou isolados em doentes com ICH e IVH severa. A hidrocefalia obstrutiva foi tratada com EVD e foi deixado à escolha do neurocirurgião o posicionamento do cateter intraventricular no corno frontal ipsilateral, contralateral à ICH ou bilateral logo desde início. O *timing*, dosagem e procedimento com fibrinolítico intraventricular foi conduzido de acordo com o protocolo realizado no CLEAR III e a drenagem lombar foi realizada após evacuação da IVH do terceiro e quarto ventrículos. Nos resultados, foi possível observar que complicações como infeções associadas ao cateter, drenagem excessiva ou hemorragia associada foram equivalentemente sobreponíveis com a informação sobre segurança de EVD/IVF reportadas no CLEAR III. Como o ensaio mostrou resultados significativamente positivos logo após uma análise provisória, não se prolongou a amostra de doentes para lá dos 30 casos. Este ensaio clínico forneceu evidência que em doentes com IVH severa, em comparação com terapêutica fibrinolítica intraventricular isolada através do cateter de EVD, uma abordagem conjunta de IVF com DL é possível, segura, e deve ser considerada, uma vez que diminuiu consideravelmente as taxas de dependência de *shunt* definitivo para hidrocefalia comunicante após ICH. Estes resultados podem ser explicados por um sinergismo de efeito conjunto da utilização de IVF com DL, que consiste na resolução rápida da IVH com recurso à IVF e a subsequente remoção dos produtos neurotóxicos de degradação sanguínea do espaço subaracnoide pela DL, facto já previamente mencionado por Staykov *et al* num artigo de 2013.^{41,44}

Cirurgia de Remoção Direta do Coágulo

Apesar de ser usada raras vezes relativamente às restantes abordagens terapêuticas e de existirem escassos estudos na literatura a respeito da sua utilização no tratamento das IVHs, a cirurgia de remoção direta do coágulo deve ser mencionada uma vez que é uma modalidade terapêutica possível, nomeadamente através de minicraniectomia com aspiração direta do coágulo e coagulação da fonte hemorrágica (abordagem com microscópio), com consequente resolução do quadro de hidrocefalia aguda. A sua indicação mais frequente é quando os ventrículos estão quase na sua totalidade preenchidos por coágulos espessos, o que torna uma drenagem ventricular externa ineficaz por não haver praticamente LCR para drenar. Embora seja um procedimento invasivo, foi recentemente sugerida por alguns autores como sendo capaz de evitar algumas complicações da EVD no tratamento de hemorragias

ventriculares primárias. No entanto, mais estudos são necessários para demonstrar o seu benefício.⁴⁵

Tratamento Neuroendoscópico da IVH

Na evacuação da hemorragia intraventricular através de neuroendoscopia, o princípio fisiopatológico subjacente mantém-se: uma rápida remoção de sangue deverá ser capaz de limitar os efeitos lesivos no tecido cerebral adjacente e, por isso, a utilização de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas que permitem uma remoção quase completa da IVH num tempo relativamente curto desde o início do quadro sintomático, representam uma abordagem terapêutica atrativa para o tratamento desta patologia.⁴⁴

Com o desenvolvimento destas técnicas cirúrgicas sofisticadas, vários estudos, ao longo dos anos, procuraram avaliar a viabilidade e a segurança desta abordagem de aspiração do hematoma ventricular, divergindo entre eles justamente no protocolo de atuação, nomeadamente no que diz respeito à via de acesso (via frontal - unilateral ou bilateral- ou occipital, mais raramente), tipo de endoscópio utilizado (flexível ou rígido), tipo de solução de irrigação, utilização concomitante ou não de fibrinolíticos e posterior realização de septostomia ou ventriculostomia do terceiro ventrículo.⁴⁶⁻⁴⁹ O endoscópio flexível, em relação ao rígido, é descrito como de maior utilidade para utilização no sistema ventricular devido à sua flexibilidade e acessibilidade, apesar de qualidade de imagem inferior.⁴⁶ Todos os estudos apresentaram a comum característica de uma remoção rápida da IVH.⁴⁶⁻⁴⁹ Apesar dos resultados se evidenciarem promissores, alguns aspetos relativos à segurança da neuroendoscopia como, por exemplo, elevações da PIC durante a endoscopia causadas pela irrigação, alertaram a comunidade científica em relação à necessidade de haver, futuramente, um maior aprofundamento do estudo desta técnica. A irrigação dos ventrículos é, geralmente, essencial para uma visão apropriada durante a intervenção, podendo, no entanto, originar uma acumulação de fluídos com expansão do volume intraventricular e, conseqüentemente, uma elevação da PIC, pelo se recomenda fortemente uma irrigação cuidadosa e monitorização da PIC no tempo da cirurgia.⁴⁷

Se olharmos para os estudos existentes na literatura, verificamos a existência de dois ensaios clínicos aleatorizados com mais de 40 doentes com IVH que compararam a EVD com a Neuroendoscopia (NE), sugerindo que a NE é eficaz a reduzir as taxas de derivação ventricular peritoneal, apesar de não existirem diferenças aparentes a nível da

mortalidade.^{50,51} Antagonicamente, outros dois ensaios clínicos, desta vez não aleatorizados e com uma amostra populacional equivalente, mostraram diferentes resultados onde foi observada uma superioridade clara da NE na diminuição das taxas de mortalidade comparativamente à EVD.^{52,53}

Como até à data não existia nenhum ensaio clínico que explorasse a eficácia ou segurança das três abordagens (EVD isolada, EVD com fibrinolítico; NE) em doentes com IVH, surge em 2020, neste seguimento, uma meta-análise publicada na revista *World Neurosurgery* por L.Me *et al*, onde foi estudada a hipótese de a NE ou a EVD com IVF serem ou não superiores à EVD isolada em doentes com IVH em termos de eficácia e segurança, e tentando perceber qual das abordagens seria mais adequada a cada doente. Foram utilizadas bases de dados *on-line* e incluídos estudos aleatorizados e não aleatorizados que comparavam pelo menos duas abordagens diferentes em doentes com IVH primária ou secundária, com supervisão da qualidade das publicações. A variável primária analisada foi a mortalidade no final do seguimento e as variáveis secundárias incluíram prognóstico, taxas de derivação ventriculoperitoneal, taxas de hemorragia intracraniana ou infeção. De uma pré-seleção total de 7556 artigos, foram utilizados 16 para a meta-análise, com 9 dos estudos a serem ensaios clínicos não aleatorizados e os restantes 7 a serem ensaios clínicos aleatorizados, englobando uma amostra total de 1097 doentes. Quanto às limitações do estudo, é mencionado que dos estudos utilizados, apenas um foi um ensaio clínico aleatorizado realizado em larga escala e de alta qualidade, sendo os restantes pequenos ensaios clínicos retrospectivos ou prospetivos observacionais, o que poderá, eventualmente, ter diminuído a qualidade do estudo. Por outro lado, não existiam na literatura estudos em larga escala e de elevada qualidade que comparassem diretamente as quatro intervenções terapêuticas em doentes com IVH. Os resultados mostraram que a NE, a EVD com uroquinase e a EVD com rt-PA, comparativamente à EVD isolada, apresentavam melhores taxas de sobrevivência e melhor prognóstico. A ordem de melhor para pior verificada foi: NE, EVD com uroquinase, EVD com rt-PA e, por fim, com os piores resultados, a EVD isolada. Contudo, a EVD com terapêutica fibrinolítica apresentou um alto risco de re-hemorragia intracraniana, com a NE com o risco mais baixo de todas as abordagens, seguindo-se da EVD isolada e, por último EVD com rt-PA e uroquinase, respetivamente. O risco de infeção intracraniana, da abordagem com menos risco para a abordagem com mais risco foi: NE, EVD com rt-PA, EVD isolada e EVD com uroquinase. Com estes resultados, os autores sugerem que a NE é a abordagem terapêutica mais adequada para o tratamento das hemorragias intraventriculares, uma vez que não só demonstrou eficácia em aumentar as taxas de sobrevivência e prognóstico, como também evidenciou o risco mais baixo de derivação ventriculoperitoneal, re-hemorragia intracraniana e infeção de todas as abordagens estudadas. Não obstante, os

autores apelam à necessidade futura de realização de ensaios clínicos aleatorizados de larga escala e de elevada qualidade, com o intuito de se confirmarem os presentes resultados obtidos.⁵⁴

Sistema de Drenagem e Irrigação Contínua

O sistema de drenagem intraventricular controlada com irrigação automatizada e monitorização contínua da pressão intracraniana, que passo a designar por FES (*Fluid Exchange System*), é um sistema automatizado que, para além de ser capaz de monitorizar a PIC, combina irrigações e aspirações periódicas ativas e controladas através de um cateter, permitindo a troca de qualquer coleção líquida patológica com fluidos fisiológicos neutros.

O sistema IRRAflow® é o primeiro sistema deste género a ser utilizado em termos clínicos e é um produto da empresa tecnológica IRRAS®. É constituído por três partes: um catéter de lúmen dual que combina irrigação ativa com drenagem de LCR; um dispositivo digital inteligente que estabelece a comunicação entre o cateter e a unidade de controlo para fornecer irrigação automática, drenagem de fluído e monitorização da PIC; uma unidade de controlo, por via de um ecrã tátil intuitivo e apetrechado com definições de alarme personalizáveis, que providencia ao operador o controlo necessário à abordagem da PIC e do LCR. O conceito por detrás da concetualização deste sistema baseia-se no facto de se saber que a sucção/aspiração de qualquer coleção de fluído patológico extracelular leva a uma mais rápida remoção deste líquido comparativamente a uma evacuação que ocorre unicamente pela ação da gravidade e da PIC, como acontece com os cateteres de EVD.

Adicionalmente, o sistema de irrigação periódica embutido no mesmo cateter que faz a aspiração, constitui um sistema de troca de fluídos eficaz que permite uma limpeza mecânica da superfície interna do cateter, impedindo a formação de coágulos sanguíneos e o desenvolvimento de colónias de bactérias (biofilme) na superfície intracraniana externa do cateter. Consequentemente, em teoria, o sistema é eficaz a erradicar os problemas associados à drenagem passiva com cateteres de EVD: o entupimento por coágulos sanguíneos e a infeção. Segundo os criadores do sistema, qualquer acumulação de coágulos na ponta do cateter decorrente da aspiração e que possa potencialmente levar a um bloqueio do mesmo, é lavado na fase de irrigação seguinte que ocorre em poucos minutos, num ciclo de sucção-irrigação que se repete constantemente. É também referido que o volume e ritmo

de fluxo de cada irrigação é de tal ordem que a área da superfície externa do cateter é lavada por fluxo retrógrado, eliminando, assim, qualquer hipótese de colonização bacteriana.

Relativamente aos dados disponibilizados até à data, a empresa refere que a eficácia do conceito do sistema de troca de fluídos para a evacuação da hemorragia intracraniana foi demonstrada com o FES e os seus protótipos iniciais em hemorragias subaracnoideias, intraventriculares, intraparenquimatosas e subdurais, em mais de 100 doentes na Grécia, Índia, Suécia, Alemanha e Finlândia. Tempos de tratamento consideravelmente mais reduzidos e volumes de sangue residuais menores que o esperado foram descritos pelos neurocirurgiões que utilizaram o sistema pela primeira vez.⁵⁵⁻⁵⁷

Novas Abordagens Terapêuticas

O campo da neurocirurgia é uma área altamente tecnológica em constante atualização e inovação. Todos os dias, novas descobertas e criações levam a comunidade neurocientífica a questionar conhecimentos do passado dados como garantidos, a testar na prática clínica conceitos experimentais previamente teorizados e a reformular normas de orientação clínica no sentido de obter o melhor resultado clínico possível e individualizado a cada doente.

Uma das mais recentes inovações é designada por sistema *Apollo* e é um dispositivo aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) nos Estados Unidos da América em 2014 para a “aspiração controlada de tecido e/ou fluídos durante a cirurgia neuroendoscopicamente guiada ao sistema ventricular cerebral”. O sistema é formado por uma unidade principal capaz de promover sucção, irrigação salina contínua e vibração, que, por sua vez, está conectada a um tubo flexível onde é encaixada uma varinha descartável, cuja extremidade livre contém uma ponta vibratória capaz de concomitantemente degradar o coágulo de sangue existente no interior das cavidades ventriculares e proceder à sua aspiração, prevenindo, assim, possíveis entupimentos do dispositivo e facilitando uma aspiração contínua. Conceptualmente, este sistema oferece vantagens teóricas aos tradicionais catéteres simples de sucção passíveis de ocluir mais facilmente durante os procedimentos cirúrgicos. Vários estudos recentes têm investigado a eficácia deste sistema na evacuação da ICH/IVH, reportando elevados graus de sucesso na redução do tamanho do hematoma e taxas de complicações favoráveis.^{58,59} Um estudo realizado por L. Tan *et al* em 2016 avaliou a demografia, score de Graeb, score de Graeb modificado e complicações pós-procedimento em 8 doentes submetidos a tratamento cirúrgico de hemorragia intraventricular com o sistema *Apollo*.⁶⁰ Segundo os autores, este foi o maior estudo até à data a utilizar o sistema *Apollo*

para remoção unicamente de IVH. Dos 8 doentes estudados, todos apresentaram redução significativa do volume de IVH, refletindo-se estes resultados através da diminuição pós-cirurgia do SG e SGm, com baixa incidência de complicações relacionadas com o procedimento, nomeadamente uma hemorragia num dos doentes, 3 dias após a intervenção. A escala de Rankin (normal ou modificada) quantifica o grau de incapacidade ou dependência nas atividades de vida diária em indivíduos com incapacidade neurológica por acidente vascular cerebral ou outras etiologias. Neste estudo, a média das pontuações da escala de Rankin modificada (RSm) dos 8 doentes foi igual a 4.5 no pré-operatório, descendo para um valor de 3.6 na última avaliação de seguimento, após tratamento com o sistema Apollo: três dos doentes tiveram melhorias significativas quantificadas por esta escala; quatro doentes não apresentaram diferenças significativas e apenas um apresentou piores pontuações, explicadas pela decisão familiar de descontinuar o tratamento. Segundo os autores desta publicação, uma das principais vantagens do sistema *Apollo* em relação a outros métodos é a sua tecnologia inovadora que permite evitar a injeção repetida de fibrinolíticos e o tempo prolongado de drenagem com cateter intraventricular, contornando, assim, as hemorragias relacionadas com IVF, as infeções associadas a cateteres e a estadia em unidades de cuidados intensivos. Aliás, em proporção, observa-se uma menor percentagem de hemorragia sintomática (12.5%) comparativamente aos 23% de hemorragias sintomáticas verificadas no CLEAR III. Pensa-se que o facto de a remoção da IVH com este sistema ser praticamente imediata, possa ter impacto de duas formas. Por um lado, melhorando o impacto funcional dos doentes ao minimizar o atingimento da perfusão vascular regional periventricular. Por outro, através da remoção imediata dos metabolitos de degradação sanguínea, minimizando o efeito pró-inflamatório/neurotóxico no tecido cerebral, reduzindo provavelmente desta forma as taxas de hidrocefalia crónica com necessidade de derivações ventriculares definitivas. De forma pouco surpreendente, as regiões ventriculares com maior redução de IVH foram tendencialmente os cornos frontais e o terceiro ventrículo porque se optou por uma via de abordagem frontal com acesso direto a estas regiões, contrastando com os restantes constituintes das cavidades ventriculares, menos bem visualizados. Uma abordagem adicional posterior parieto-occipital poderá, eventualmente, colmatar estas falhas, mas o seu risco deve ser pesado, considerando o risco de re-hemorragia e infeção. Apesar desta abordagem terapêutica recente e sofisticada, mais estudos são necessários para tentar perceber qual a população de doentes que mais beneficiará deste sistema, para além da necessidade de avaliar os níveis de impacto funcional clínicos a curto e a longo prazo em doentes com IVH tratados precocemente com esta técnica.^{6,60}

Outra técnica que poderá ter um lugar especial no tratamento da IVH num futuro próximo é a sonotrombólise. A utilização de ultrassons com o intuito de acelerar a lise do

coágulo ganhou atenção crescente após os promissores resultados clínicos da sua direta utilização via micro-cateteres para uso intra-arterial e intravenoso, além da aplicação via transcraniana para a lise do trombo intra-arterial em AVCs isquêmicos. Estudos em laboratório mostraram que tem um efeito marcado dose e intensidade-dependente no aumento da velocidade de lise de um coágulo sanguíneo. Esta potenciação não aparenta ser devida a uma alteração na velocidade da reação química de degradação do coágulo, mas sim pelo aumento da permeabilidade do coágulo a moléculas de rt-PA, permitindo-lhes penetrar mais facilmente na estrutura do coágulo, conectando-se aos locais de ligação. Adicionalmente, estudos em animais provaram que os tecidos são capazes de tolerar exposição prolongada de ultrassons de elevadas frequências sem qualquer evidência de dano a estruturas vasculares. Newell *et al* publicou um pequeno estudo onde procedeu ao tratamento de 9 doentes com ICH/IVH utilizando uma combinação de rt-PA e ultrassons para facilitar a absorção da IVH. Todos os doentes apresentaram diminuição significativa do volume do coágulo sanguíneo com o tratamento, levando os autores a concluir que a lise e drenagem de ICH espontânea e IVH com redução eficaz de efeito de massa pode ser atingida rapidamente e de forma segura através da técnica de sonotrombólise, colocando numa mesma posição escolhida estereotaxicamente e com uma mesma via de acesso os cateteres de ultrassom e de drenagem.^{6,61} Apesar desta técnica se apresentar promissora, são necessários mais estudos para confirmar os resultados em larga-escala e, assim, conseguir perceber-se melhor os seus níveis de eficácia e segurança, comparando esta técnica com as abordagens terapêuticas tradicionais. Não obstante, é importante salientar que a necessidade de estereotaxia para a realização desta técnica será seguramente um obstáculo para a sua realização em contexto de urgência.

Discussão

Durante as três últimas décadas, a abordagem médica e cirúrgica das IVHs tem permanecido um verdadeiro desafio para qualquer neurocirurgião. Os efeitos nocivos da IVH podem causar alterações do normal fluxo do LCR e hipertensão intracraniana e, por isso, a evacuação precoce do sangue intraventricular parece ser a única maneira de diminuir a mortalidade e o desenvolvimento de hidrocefalia⁶², que constitui a maior e mais imediata ameaça à vida do doente.³²

Em teoria, a drenagem do sangue intraventricular seria sinónimo de mitigação de complicações como a hidrocefalia obstrutiva e a herniação. Na prática, isto significa a colocação de catéteres de ventriculostomia, a utilização de fibrinolíticos com ação no interior dos ventrículos e, eventualmente, a evacuação endoscópica do coágulo – modalidades terapêuticas com resultados e indicações discordantes entre diferentes autores ao longo dos últimos anos, resultando, atualmente, em *guidelines* de intervenção terapêutica muito pouco uniformes, com nível de recomendação de apenas classe IIb e nível de evidência B, numa época de crescente aumento da standardização da abordagem ao doente com acidente vascular cerebral.³⁶

Score de Graeb

O score de Graeb (SG) (tabela 1) e o Score de Graeb modificado (SGm) (tabela 2) são dois sistemas de pontuação bem estabelecidos que ajudam a estimar o volume de IVH no contexto clínico sem a necessidade de análise volumétrica com *software*. Torna-se importante abordar estes dois scores visto que são utensílios muito utilizados em vários estudos clínicos que envolvem IVH, como variáveis de avaliação de impacto prognóstico no doente. O score de Graeb foi introduzido pela primeira vez em 1982 para estimação do volume de IVH. Está compreendido entre os 0 e os 12 pontos e é simples de aplicar na prática clínica, embora peque pela incapacidade de diferenciar o volume de IVH em diferentes regiões do sistema ventricular.²⁴ Neste sentido, foi desenvolvido o score de Graeb modificado (dos 0 aos 32 pontos), com o objetivo de fornecer mais detalhes em relação ao volume de IVH em diferentes compartimentos ventriculares. O valor basal do SGm mostrou ser preditivo de mau prognóstico e cada ponto de incremento neste score leva a um aumento de 12% em direção a um mau prognóstico, independentemente do volume de ICH e da gravidade do AVC hemorrágico.⁶³

Tabela 1 - Score de Graeb para a Hemorragia Intraventricular (Adaptado de Graeb et al)²⁴

Ventrículos Laterais
0 = Ausência de Sangue
1 = Vestígio de Sangue
2 = Menos de 50% do ventrículo preenchido com sangue
3 = Mais de 50% do ventrículo preenchido com sangue
4 = Ventrículo completamente preenchido por sangue e expandido
Terceiro e Quarto Ventrículos
0 = Ausência de Sangue
1 = Presença de Sangue, mas ventrículo sem alterações de tamanho
2 = Ventrículo preenchido com sangue e expandido
Cálculo
Score de Graeb = score do ventrículo lateral esquerdo + score ventrículo lateral direito + score do terceiro ventrículo + score do quarto ventrículo
Máximo Score = 12

Tabela 2- Score de Graeb modificado para a Hemorragia Intraventricular(adaptado de Morgan et al)⁶³

% Sangue	C.T.D	V.L.D	C.O.D	C.T.E	V.L.E	C.O.E	TV	QV
Sem Sangue	0	0	0	0	0	0	0	0
<25%	1	1	1	1	1	1	2	2
26-50%	1	2	1	1	2	1	2	2
51-75%	2	3	2	2	3	2	4	4
>75%	2	4	2	2	4	2	4	4
Expandido	1	1	1	1	1	1	1	1
Score de Graeb Modificado = soma dos scores das oito regiões do sistema ventricular								
Score Máximo = 32								

Legenda: **C.T.D** - Corno Temporal Direito; **VLD** - Ventrículo Lateral Direito; **C.O.D** - Corno Occipital Direito; **C.T.E** - Corno Temporal Esquerdo; **V.L.E** - Ventrículo Lateral Esquerdo; **C.O.E** - Corno Occipital Esquerdo; **T.V** - Terceiro Ventrículo; **Q.V** - Quarto Ventrículo

Proposta de Decisão Terapêutica

Com base em todas as abordagens terapêuticas supramencionadas e visto que não existem normas de orientação clínica fixas e inflexíveis no tratamento das hemorragias intraventriculares espontâneas, vem-se através desta dissertação apresentar, em fluxograma, uma proposta de algoritmo de decisão terapêutica que procurará, ao máximo, utilizar os dados disponíveis dos diferentes estudos realizados até à data, estabelecendo uma hierarquia de prioridades de método de tratamento adaptadas a cada doente e a cada centro de tratamento. É importante ter em consideração que este fluxograma permanece uma proposta, sendo passível de ser alterado num futuro próximo à medida que novos dados relevantes relativos às várias abordagens terapêuticas surjam, permitindo estabelecer novos critérios, normas de orientação e prioridades terapêuticas.

Apesar de não estar disponível em todos os centros de tratamento espalhados pelo globo e de nem todos os neurocirurgiões se encontrarem, no momento, familiarizados com esta técnica, a neuroendoscopia foi destacada nesta proposta de algoritmo terapêutico como o tratamento preferencial de primeira linha, uma vez que se mostrou claramente superior no aumento das taxas de sobrevivência e prognóstico, tal como na diminuição do risco de derivação ventriculoperitoneal, re-hemorragia intracraniana e infeção, comparativamente às restantes modalidades de tratamento.

Na eventualidade de o tratamento Neuroendoscópico não se encontrar disponível, o sistema de drenagem intraventricular controlada com irrigação automatizada e monitorização contínua da pressão intracraniana (FES) representa a alternativa terapêutica mais lógica, ainda que se encontre numa fase muito precoce de utilização, por se assumir como uma inovadora solução tecnológica que suplanta as limitações associadas ao tratamento padronizado com EVD e IVF: em primeiro lugar, o entupimento do cateter com coágulos origina, como já foi explicado, um compromisso da drenagem e subsequente aumento da PIC, resultando num agravamento do dano neurológico já existente e podendo mesmo ser fatal; em segundo lugar, a utilização de trombolíticos intraventriculares para evitar o entupimento do cateter, tinha de ser feita de forma manual criando uma abertura no sistema previamente estéril e contaminando-o potencialmente com bactérias do meio externo, originando as infeções associadas aos cateteres de EVD⁶⁴; em terceiro lugar, a patente necessidade de substituição do cateter de EVD quando deixa de ser possível manter a sua desobstrução, ato este que aumenta em 66% o risco de hemorragia secundária;⁶⁵ por último, e também facilmente contornado pelo FES, a necessidade de ter alguém como medida de segurança (em presença física) a controlar manualmente a PIC, a verificar a quantidade de fluido

drenado, e a realizar as alterações necessárias ao saco coletor de fluido, resultando, não raras vezes, tanto em sub como em sobre-drenagem, podendo originar problemas como colapso ventricular, hemorragia intracraniana secundária e bloqueio do cateter. Até hoje, nesta precoce experiência europeia com o sistema, não foram ainda reportados entupimentos ou infeções associadas ao cateter, ainda que seja necessário ter em consideração que os resultados foram documentados a partir de uma amostra populacional algo diminuta. O mesmo se verificou nos projetos-protótipo durante o desenvolvimento do princípio da troca de fluídos.⁵⁵ No que diz respeito à segurança do sistema, a principal preocupação da comunidade científica poder-se-ia prender com o facto de uma possível sobre-drenagem ou, por outro lado, sub-drenagem associada ao tratamento. Todavia, o sistema foi concebido de forma a monitorizar continuamente, automaticamente e precisamente a PIC, alertando através de alarmes sonoros e visuais quando a PIC do doente se afastar do intervalo de valores definido inicialmente pelo neurocirurgião.^{56,57} Embora a quantidade de estudos existente acerca desta tecnologia seja muito reduzida, os resultados extremamente favoráveis que têm vindo a ser observados com a sua utilização, nos quais se reporta tempos de tratamento mais reduzidos, volumes de sangue residuais menores, taxas quase inexistentes de infeção e de entupimento do dispositivo com coágulos de sangue e maior rapidez de drenagem do sangue intraventricular (aliados a um conceito de maior segurança de utilização através do controlo automático da PIC) permite destacar o FES como uma adequada segunda linha de tratamento. Estudos clínicos mais robustos e a uma escala populacional maior são, no entanto, necessários para se assumir com maior grau de certeza a segurança do sistema e para se poderem estabelecer critérios, indicações de utilização e normas de orientação clínica, por forma a definirem-se quais os doentes que mais irão beneficiar deste tratamento e em que fase de evolução clínica.

A drenagem ventricular externa (EVD) constitui o tratamento mais elementar da VIH, mas não deixa de ser uma modalidade de tratamento essencial pela sua disponibilidade a uma escala global, principalmente em hospitais com maior escassez de recursos. Encaixa-se de forma inequívoca numa terapêutica de terceira linha pelas suas características limitativas e complicações que incluem: uma lenta drenagem do sangue intraventricular; o frequente entupimento do cateter de drenagem por coágulos sanguíneos, o que leva a um mau controlo da PIC e à frequente necessidade de substituição do cateter com o inerente risco aumentado de ventriculite que lhe está associado; assim como a frequente impotência em evitar a necessidade de derivação ventriculoperitoneal definitiva a longo prazo, mesmo após dissolução do coágulo. Todavia, a proposta de algoritmo de decisão terapêutica que se segue tem em consideração que estas limitações podem ser, em certa parte, contornadas pela utilização de fibrinólise intraventricular. Os estudos mais recentes mostraram que a IVF

apresentava (comparativamente à EVD isoladamente) menor mortalidade, menor risco de obstrução do cateter de EVD e de ventriculite, e evacuação mais rápida de sangue do terceiro e quarto ventrículos, sendo importante referir que estes estudos incluíram os dados adquiridos com o CLEAR III. Para além disso, os estudos evidenciaram ausência de diferenças estatisticamente significativas no impacto funcional dos doentes e na dependência de *shunt* definitivo entre os dois métodos de tratamento e um risco aumentado para hemorragia intracraniana após a sua utilização, pelo que a segurança da IVF é uma questão fulcral na decisão terapêutica e deve ser feita de forma cautelosa e consciente dos seus riscos. Consequentemente, utilizaram-se na proposta de algoritmo de decisão terapêutica os critérios de inclusão e exclusão (tabela 3) utilizados no CLEAR III, de forma a assegurar a estabilidade do coágulo sanguíneo, a ausência de lesões vasculares ou de qualquer outra patologia com maior risco de re-hemorragia após fibrinólise intraventricular, impedindo que os riscos associados ao tratamento ultrapassem os seus benefícios. Aconselha-se fortemente a administração dos fibrinolíticos intraventriculares de acordo com o protocolo descrito por Hanley *et al*/ no artigo publicado sobre o CLEAR III.³⁵

O último passo na tomada de decisão será avaliar, nos doentes sob terapêutica intraventricular fibrinolítica, se haverá ou não benefício em realizar drenagem lombar como complemento sinérgico da IVF. Neste grupo de doentes, a drenagem lombar provou ser segura e eficaz a diminuir consideravelmente as taxas de dependência de *shunt* definitivo para hidrocefalia comunicante na IVH severa após ICH, comparativamente à IVF isoladamente. Por esta razão, considerou-se, no algoritmo de decisão terapêutica, a sua realização desde que asseguradas as condições de segurança que visam evitar a herniação cerebral, através do cumprimento dos critérios de inclusão estabelecidos por Staykov *et al*/ na sua publicação⁴¹ e que se encontram listados inferiormente em “adendas” (tabela 4).

Proposta de Fluxograma de Decisão Terapêutica

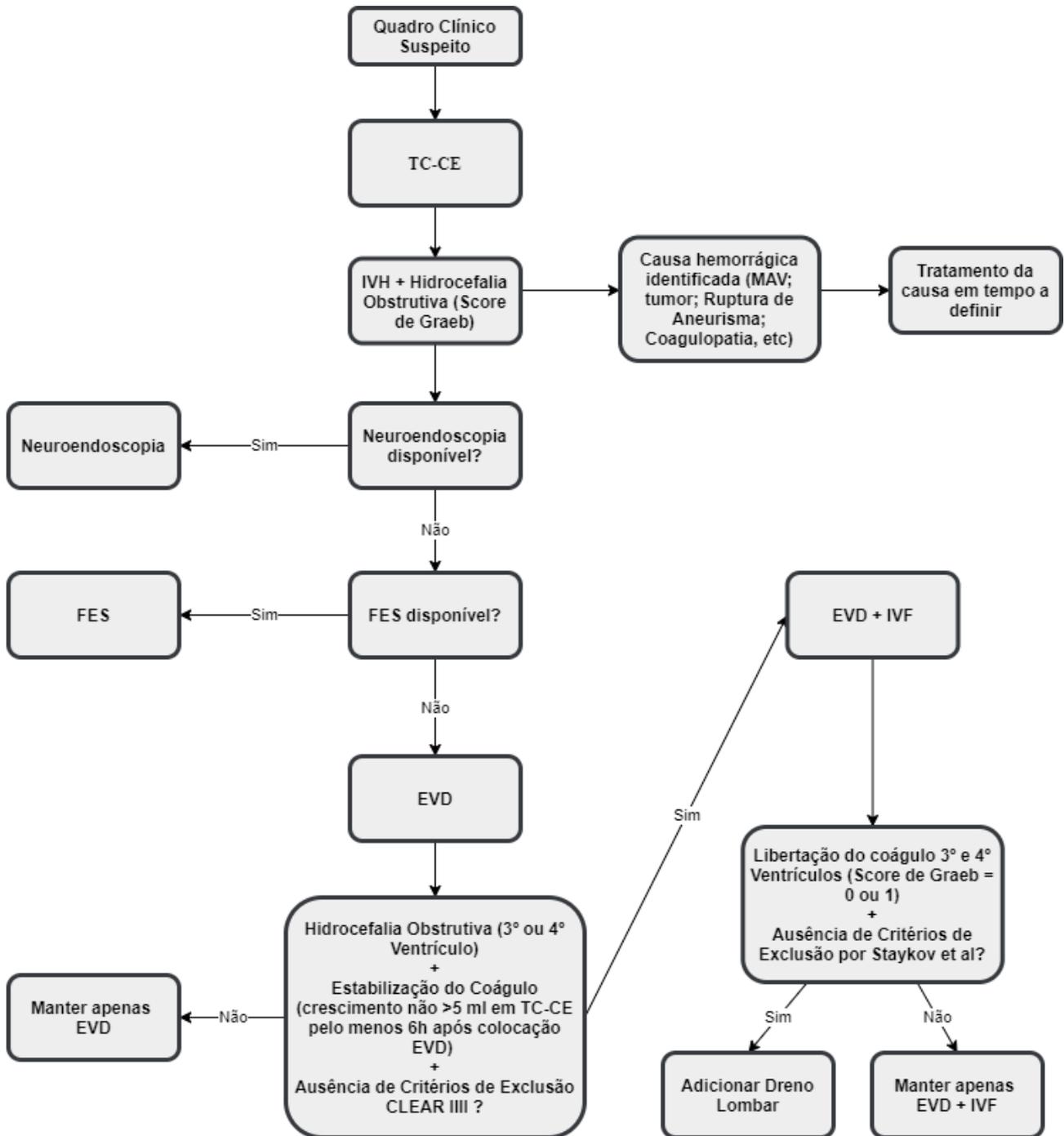


Imagem 1: Fluxograma de tratamento da IVH

Legenda: EVD – External Ventricular Drainage; IVF- Intraventricular Fibrinolysis; IVH- Intraventricular Hemorrhage; FES– Fluid Exchange System

Conclusão

O tratamento da IVH permanece, até aos dias de hoje, um tema controverso na comunidade científica internacional. As várias abordagens terapêuticas disponíveis divergem nas suas taxas de eficácia, segurança, complicações e impacto funcional a curto e a longo prazo, mas também na sua disponibilidade. Adicionalmente, a escassez de estudos conclusivos nesta área torna uma tarefa extremamente difícil a elaboração de critérios e de normas de orientação clínica, ficando a decisão terapêutica individualizada totalmente a cargo da opinião e experiência do neurocirurgião, devendo este optar pelo melhor tratamento a utilizar, em que tipo de doente e em que fase da sua evolução clínica.

A neuroendoscopia permanece a abordagem terapêutica mais promissora de todas as disponíveis no momento, apesar de não existir em todos os centros de tratamento e de necessitar de neurocirurgiões com experiência nesta técnica. As meta-análises mais recentes apontam-na como o meio de tratamento mais adequado da IVH por apresentar clara superioridade de resultados em relação às restantes abordagens, nomeadamente no que diz respeito a aumento das taxas de sobrevivência e prognóstico, e diminuição do risco de derivação ventriculoperitoneal, re-hemorragia intracraniana e infeção.⁵⁴

O sistema de drenagem intraventricular controlada com irrigação automatizada e monitorização contínua da pressão intracraniana (FES), apesar de ainda se encontrar numa fase muito precoce de utilização, tem vindo a demonstrar a eficácia do conceito do sistema da troca de fluídos no tratamento da IVH em vários centros clínicos de diversos países, relatando-se tempos de tratamento mais reduzidos, volumes de sangue residuais menores, menor risco de entupimento do cateter de drenagem e menor probabilidade de infeção, comparativamente a técnicas de abordagem mais convencionais.⁵⁵⁻⁵⁷ No entanto, não podemos esquecer que estes relatos não são secundários a ensaios clínicos com elevado grau de evidência científica. Em teoria, o sistema permanece superior a técnicas como a EVD com ou sem fibrinolíticos intraventriculares, mas são necessários mais estudos que permitam comparar a sua eficácia e segurança com as várias técnicas de tratamento, principalmente com as técnicas neuroendoscópicas, uma vez que estas permanecem preferíveis de utilizar por estarem mais bem estudadas.

A drenagem ventricular externa (EVD) permanece a abordagem mais convencional da IVH. Apresenta diversas limitações e complicações que incluem: a remoção lenta do sangue intraventricular; a obstrução do cateter de drenagem por coágulos sanguíneos originando mau controlo da PIC e necessidade de substituição com aumento do risco de ventriculite; e a incapacidade frequente em evitar a necessidade de *shunt* ventriculoperitoneal definitivo,

mesmo após a dissolução do coágulo. É na tentativa de melhorar os *outcomes* desta abordagem terapêutica que surge a utilização dos agentes fibrinolíticos intraventriculares (IVF) aliados à EVD. Apesar de apresentarem dados pouco consensuais nos estudos realizados ao longo da última década relativamente à sua eficácia, segurança e impacto no doente, a meta-análise mais recente que inclui já o CLEAR III mostra, comparativamente à EVD isolada, menor risco de mortalidade, menor risco de obstrução do cateter de EVD e de ventriculite, evacuação mais rápida de sangue do terceiro e quarto ventrículos, sem, no entanto, se verificarem diferenças estatisticamente significativas no impacto funcional e na dependência de *shunt* definitivo. É também evidenciado um risco aumentado para hemorragia intracraniana⁶⁶, pelo que se torna fulcral definir critérios de inclusão para se poder realizar esta terapêutica de forma segura evitando, assim, a re-hemorragia. Os critérios de inclusão definidos no CLEAR III³⁵ são critérios sólidos que foram utilizados também na proposta de decisão terapêutica em fluxograma, uma vez que permitem limitar, ao máximo, a utilização de IVF quando existem lesões vasculares ou outras patologias com risco aumentado de re-hemorragia após a sua utilização.

A drenagem lombar é uma técnica terapêutica que deve ser considerada numa abordagem sinérgica e conjunta com IVF, visto que demonstrou segurança e eficácia a diminuir consideravelmente as taxas de dependência de *shunt* definitivo para hidrocefalia comunicante na IVH severa após ICH, comparativamente à IVF isoladamente. Assim, deve ser realizada desde que cumpridos os critérios que a permitem aplicar e que têm em consideração o risco de herniação cerebral, critérios de inclusão estes estabelecidos por Staykov *et al*⁴¹ na sua publicação e abordados na proposta de algoritmo de decisão terapêutica em fluxograma desta dissertação.

Abordagens terapêuticas tais como a sonotrombólise^{6,61} e o sistema *Apollo*^{6,59-61}, apesar de promissores, permanecem ainda experimentais e os dados relativos à sua utilização tornam difícil a sua aplicação num algoritmo de decisão terapêutica até que existam mais estudos significativos a seu respeito e, preferencialmente, realizados em larga escala.

Apesar de não existir uma resposta fácil e clara em relação à melhor abordagem terapêutica a utilizar em cada doente em particular, apesar de não existirem, até à data, normas de orientação vinculativas baseadas em níveis robustos de evidência, apesar do algoritmo de decisão clínica variar de centro para centro, podemos afirmar, não obstante todas as divergências, controvérsias, estratégias e opiniões, que a comunidade neurocirúrgica permanece de acordo em alguns aspetos: o tratamento deve ser o mais individualizado quanto possível a cada doente, o que por si só significa, naturalmente, que existam doentes que beneficiarão mais de uma modalidade terapêutica em prol de outra, pelo que se percebe a importância de definir critérios para englobar e entender que tipo de doente beneficiará mais

de que tipo de tratamento; em segundo lugar, mas não menos relevante, o objetivo principal das várias terapêuticas utilizadas no momento, mas também de futuras abordagens que surgirão nesta área em constante inovação, deverá focar-se numa rápida remoção do coágulo de sangue para evitar não só a hidrocefalia obstrutiva como também os efeitos neurotóxicos deletérios do sangue e dos seus metabolitos de degradação tentando, ao máximo, evitar as complicações decorrentes da remoção deste coágulo, ainda que saibamos que, nos dias de hoje, uma terapêutica que seja cem por cento eficaz e cem por cento segura permaneça uma utopia; em terceiro lugar, é importante ter em consideração que, atualmente, nem todos os centros de tratamento estão munidos de todas as técnicas e tecnologias terapêuticas, pelo que é necessário existir também uma adaptação do algoritmo de abordagem terapêutica com base nos recursos e tecnologias disponíveis em cada centro, e na experiência cirúrgica da utilização de determinada técnica.

Todos estes parâmetros foram abordados na proposta de algoritmo de decisão terapêutica em fluxograma, com uma lógica hierárquica baseada nos estudos mais atuais e robustos, conferindo primazia às técnicas que apresentavam resultados estatisticamente mais favoráveis. No entanto, mais estudos serão necessários futuramente, no sentido de validar este algoritmo de decisão terapêutica, ou de o modificar, conferindo-lhe alterações que se traduzam no melhor resultado possível e individualizado a cada doente.

Adendas

Tabela 3 - Síntese dos principais critérios de exclusão do CLEAR III³⁵

Critérios de Exclusão do CLEAR III³⁵
<ul style="list-style-type: none">• Suspeita (exceto se excluído por Angio-TC ou Angio RM) de aneurisma roto, MAV sangrante ou tumor – especialmente se VIH primária• Presença de malformação vascular do plexo coróide• Doença de Moyamoya• Coagulopatia• Gravidez• Hemorragia infra-tentorial• Hemorragia talâmica com aparente extensão ao mesencéfalo e parésia do III par craniano ou pupilas midriáticas e não reativas• Hemorragia interna ativa a envolver o retroperitoneu ou os tratos gastro-intestinal, gênito-urinário ou respiratório <p>Nota: Deve ser realizado Angio-TC/ Angio RM sempre que a TC-CE mostrar hemorragia sub-aracnoideia ou qualquer localização do hematoma ou apresentação que não esteja fortemente relacionada com uma hemorragia de HTA.</p>

Tabela 4 - Síntese dos principais critérios de exclusão definidos por Staykov et al⁴¹

Critérios de Exclusão por Staykov et al⁴¹
<ul style="list-style-type: none">• ICH associada a terapêutica anti-coagulante, trauma, tumor, MAV, aneurisma, trombólise sistêmica ou de seio venoso• Hemorragia infra-tentorial• Ausência de reflexos do TC ou reflexos marcadamente diminuídos• Gravidez• Admissão hospitalar >48h após início dos sintomas• Escala de Rankin modificada pré-mórbida >3

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Marcos Barbosa, pelo irrepreensível conhecimento, mestria e experiência transmitidos através da sua orientação, sem os quais a elaboração deste artigo seria, de forma alguma, exequível.

Ao Dr. Ricardo Pereira, pelo inestimável apoio concedido, pelos valiosos ensinamentos que se revelaram a pedra-basilar desta dissertação, e por fazer despertar no futuro médico que há em mim o fascínio pela arte que é a neurocirurgia.

À minha família, e por família refiro-me ao meu núcleo central - ao meu pai, Paulo, à minha mãe, Isabel, ao meu Irmão, Zé, ao meu tio, Beto, e aos meus avós, Arminda e José, com todo o meu coração, por fazerem de mim não só o ser humano que, felizmente, hoje sou mas também o ser humano que, felizmente, hoje não sou; enfatizando todo o investimento, sacrifícios e abnegação empregues na minha educação e edificação ao longo desta árdua jornada, expresso a minha gratidão sob a forma de um compromisso – a garantia de fazer os possíveis e os impossíveis para me tornar o médico mais humano, mais digno, mais competente e mais exímio ao meu alcance e, com isto, dispor-me ao serviço da humanidade.

À minha Melissa, a menina dos meus olhos, por estar sempre presente nas minhas vitórias e nas minhas derrotas, nas minhas glorificações e nas minhas quedas, na volatilidade dos grandes momentos e na eternidade dos pequenos instantes, ensinando-me, nas rotineiras horas como nas decisivas, que não há alegria na conquista que com ela não possa ser inflamada e não há tristeza na derrota que com ela não venha a ser esbatida, pois nenhum mérito da concretização é unicamente meu, mas antes nosso, e nenhum peso no desastre terá de ser unicamente meu, mas sempre nosso.

Aos meus amigos, e por amigos não todos, mas os de verdade, pela sua excecional capacidade de conferir nitidez aos momentos mais translúcidos da vida, tornando calorosas, em grupo, as árduas caminhadas que, de outra forma, noutra tempo e lugar, seriam intoleráveis, em solidão.

Referências bibliográficas

1. Hinson HE, Hanley DF, Ziai WC. Management of intraventricular hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010;10(2):73-82. doi:10.1007/s11910-010-0086-6
2. Weinstein R, Ess K, Sirdar B, Song S, Cutting S. Primary Intraventricular Hemorrhage: Clinical Characteristics and Outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(5):995-999. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.114
3. Abdelmalik PA, Ziai WC. Spontaneous Intraventricular Hemorrhage: When Should Intraventricular tPA Be Considered? *Semin Respir Crit Care Med.* 2017;38(6):745-759. doi:10.1055/s-0037-1607991
4. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet.* 2009;373(9675):1632-1644. doi:10.1016/S0140-6736(09)60371-8
5. Gaab MR. Intracerebral Hemorrhage (ICH) and Intraventricular Hemorrhage (IVH): Improvement of bad prognosis by minimally invasive neurosurgery. *World Neurosurg.* 2011;75(2):206-208. doi:10.1016/j.wneu.2010.10.003
6. Fiorella D, Arthur A, Bain M, Mocco J. Minimally Invasive Surgery for Intracerebral and Intraventricular Hemorrhage: Rationale, Review of Existing Data and Emerging Technologies. *Stroke.* 2016;47(5):1399-1406. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011415
7. Staykov D, Bardutzky J, Huttner HB, Schwab S. Intraventricular fibrinolysis for intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement. *Neurocrit Care.* 2011;15(1):194-209. doi:10.1007/s12028-010-9390-x
8. Garton T, Hua Y, Xiang J, Xi G, Keep RF. Challenges for intraventricular hemorrhage research and emerging therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets.* 2017;21(12):1111-1122. doi:10.1080/14728222.2017.1397628
9. Steiner T, Diringer MN, Schneider D, et al. Dynamics of intraventricular hemorrhage in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: Risk factors, clinical impact, and effect of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII. *Neurosurgery.* 2006;59(4):767-773. Accessed November 5, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17038942/>
10. Hallevi H, Albright KC, Aronowski J, et al. Intraventricular hemorrhage: Anatomic relationships and clinical implications. *Neurology.* 2008;70(11):848-852. doi:10.1212/01.wnl.0000304930.47751.75
11. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46(7):2032-2060. doi:10.1161/STR.0000000000000069
12. Gordon A. Primary ventricular hemorrhage: Further contribution to a characteristic symptom group. *Arch Neurol Psychiatry.* 1938;39(6):1272-1276. doi:10.1001/archneurpsyc.1938.02270060162008
13. Gates PC, Barnett HJM, Vinters H V., Simonsen RL, Siu K. Primary intraventricular hemorrhage in adults. *Stroke.* 1986;17(5):872-877. doi:10.1161/01.STR.17.5.872
14. Diringer MN, Edwards DF, Zazulia AR. Hydrocephalus: A Previously Unrecognized Predictor of Poor Outcome From Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 1998;29(7):1352-1357. doi:10.1161/01.STR.29.7.1352
15. Mayfrank L, Kissler J, Raoofi R, et al. Ventricular dilatation in experimental intraventricular hemorrhage in pigs: Characterization of cerebrospinal fluid dynamics and the effects of fibrinolytic treatment. *Stroke.* 1997;28(1):141-148.

doi:10.1161/01.STR.28.1.141

16. Engelhard HH, Andrews CO, Slavin K V., Charbel FT. Current management of intraventricular hemorrhage. *Surg Neurol.* 2003;60(1):15-21. doi:10.1016/S0090-3019(03)00144-7
17. Wang YC, Lin CW, Shen CC, Lai SC, Kuo JS. Tissue plasminogen activator for the treatment of intraventricular hematoma: The dose-effect relationship. *J Neurol Sci.* 2002;202(1-2):35-41. doi:10.1016/S0022-510X(02)00243-5
18. Pang D, Sciabassi RJ, Horton JA. Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model: Part 3. Effects of intraventricular urokinase on clot lysis and posthemorrhagic hydrocephalus. *Neurosurgery.* 1986;19(4):553-572. doi:10.1227/00006123-198610000-00010
19. Huttner HB, Nagel S, Tognoni E, et al. Intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: Lumbar drainage for communicating hydrocephalus. *Stroke.* 2007;38(1):183-187. doi:10.1161/01.STR.0000251795.02560.62
20. Nyquist P. Management of acute intracranial and intraventricular hemorrhage. *Crit Care Med.* 2010;38(3):946-953. doi:10.1097/CCM.0b013e3181d16a04
21. Hamann GF, Strittmatter M, Hoffmann KH, et al. Pattern of elevation of urine catecholamines in intracerebral haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 1995;132(1-3):42-47. doi:10.1007/BF01404846
22. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet.* 2007;369(9558):293-298. doi:10.1016/S0140-6736(07)60151-2
23. Flint AC, Roebken A, Singh V. Primary intraventricular hemorrhage: Yield of diagnostic angiography and clinical outcome. *Neurocrit Care.* 2008;8(3):330-336. doi:10.1007/s12028-008-9070-2
24. Graeb DA, Robertson WD, Lapointe JS, Nugent RA, Harrison PB. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. *Radiology.* 1982;143(1):91-96. doi:10.1148/radiology.143.1.6977795
25. Chang DS, Lin CL, Howng SL. Primary intraventricular hemorrhage in adult--an analysis of 24 cases. *Kaohsiung J Med Sci.* 1998;14(10):633-638. Accessed November 17, 2020. <https://europepmc.org/article/med/9819505>
26. Verma A, Maheshwari MC, Bhargava S. Spontaneous intraventricular haemorrhage. *J Neurol.* 1987;234(4):233-236. doi:10.1007/BF00618255
27. Roos YBWEM, Hasan D, Vermeulen M. Outcome in patients with large intraventricular haemorrhages: A volumetric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58(5):622-624. doi:10.1136/jnnp.58.5.622
28. de Weerd AW. The prognosis of intraventricular hemorrhage. *J Neurol.* 1979;222(1):45-51. doi:10.1007/BF00313266
29. Juvela S. Risk Factors for Impaired Outcome After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Arch Neurol.* 1995;52(12):1193-1200. doi:10.1001/archneur.1995.00540360071018
30. Ruelle A, Cavazzani P, Andrioli G. Extracranial posterior inferior cerebellar artery aneurysm causing isolated intraventricular hemorrhage: A case report. *Neurosurgery.* 1988;23(6):774-777. doi:10.1227/00006123-198812000-00020
31. Muralidharan R. External ventricular drains: Management and complications. *Surg Neurol Int.* 2015;6(7):S271-S274. doi:10.4103/2152-7806.157620
32. P N, DF H. The use of intraventricular thrombolytics in intraventricular hemorrhage. *J*

- Neurol Sci.* 2007;261(1-2):84-88. doi:10.1016/j.jns.2007.04.039
33. van Solinge TS, Muskens IS, Kavouridis VK, et al. Fibrinolytics and Intraventricular Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit Care.* 2020;32(1):262-271. doi:10.1007/s12028-019-00786-5
 34. Findlay JM, Grace MGA, Weir BKA. Treatment of intraventricular hemorrhage with tissue plasminogen activator. *Neurosurgery.* 1993;32(6):941-947. doi:10.1227/00006123-199306000-00010
 35. Hanley DF, Lane K, McBee N, et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet.* 2017;389(10069):603-611. doi:10.1016/S0140-6736(16)32410-2
 36. Neira JA, McKhann GM. Intraventricular thrombolytics in intraventricular hemorrhage: Their role is not so clear. *Clin Neurosurg.* 2017;80(5):N31-N33. doi:10.1093/neuros/nyx104
 37. Bosche B, Mergenthaler P, Doeppner TR, Hescheler J, Molcanyi M. Complex Clearance Mechanisms Aemorrhage and rt-PA Treatment—a Review on Clinical Tfter Intraventricular Hrials. *Transl Stroke Res.* 2020;11(3):337-344. doi:10.1007/s12975-019-00735-6
 38. Fam MD, Zeineddine HA, Eliyas JK, et al. CSF inflammatory response after intraventricular hemorrhage. *Neurology.* 2017;89(15):1553-1560. doi:10.1212/WNL.0000000000004493
 39. Fam MD, Pang A, Zeineddine HA, et al. Demographic Risk Factors for Vascular Lesions as Etiology of Intraventricular Hemorrhage in Prospectively Screened Cases. *Cerebrovasc Dis.* 2017;43(5-6):223-230. doi:10.1159/000458452
 40. Murthy SB, Awad I, Harnof S, et al. Permanent CSF shunting after intraventricular hemorrhage in the CLEAR III trial. *Neurology.* 2017;89(4):355-362. doi:10.1212/WNL.0000000000004155
 41. Staykov D, Kuramatsu JB, Bardutzky J, et al. Efficacy and safety of combined intraventricular fibrinolysis with lumbar drainage for prevention of permanent shunt dependency after intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: A randomized trial and individual patient data meta-analysis. *Ann Neurol.* 2017;81(1):93-103. doi:10.1002/ana.24834
 42. Huttner HB, Schwab S, Bardutzky J. Lumbar drainage for communicating hydrocephalus after ICH with ventricular hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2006;5(3):193-196. doi:10.1385/NCC:5:3:193
 43. Staykov D, Huttner HB, Struffert T, et al. Intraventricular fibrinolysis and lumbar drainage for ventricular hemorrhage. *Stroke.* 2009;40(10):3275-3280. doi:10.1161/STROKEAHA.109.551945
 44. Staykov D, Schwab S. Clearing bloody cerebrospinal fluid: Clot lysis, neuroendoscopy and lumbar drainage. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(2):92-100. doi:10.1097/MCC.0b013e32835cae5e
 45. Páscoa Pinheiro J, Carneiro DR, Matos D, Pereira R. Primary intraventricular haemorrhage: the role of frontal minicraniotomy and external ventricular drainage. *BMJ Case Rep.* 2021;14(2):e239448. doi:10.1136/bcr-2020-239448
 46. Hamada H, Hayashi N, Kurimoto M, et al. Neuroendoscopic removal of intraventricular hemorrhage combined with hydrocephalus. *Minim Invasive Neurosurg.* 2008;51(6):345-349. doi:10.1055/s-0028-1085449
 47. Trnovec S, Halatsch ME, Putz M, Behnke-Mursch J, Mursch K. Irrigation can cause prolonged intracranial pressure elevations during endoscopic treatment of

- intraventricular haematomas. *Br J Neurosurg.* 2012;26(2):247-251. doi:10.3109/02688697.2011.619596
48. Longatti PL, Martinuzzi A, Fiorindi A, Maistrello L, Carteri A. Neuroendoscopic management of intraventricular hemorrhage. *Stroke.* 2004;35(2). doi:10.1161/01.str.0000113736.73632.f6
 49. Basaldella L, Marton E, Fiorindi A, Scarpa B, Badreddine H, Longatti P. External ventricular drainage alone versus endoscopic surgery for severe intraventricular hemorrhage: A comparative retrospective analysis on outcome and shunt dependency. *Neurosurg Focus.* 2012;32(4). doi:10.3171/2012.1.FOCUS11349
 50. Chen CC, Liu CL, Tung YN, et al. Endoscopic surgery for Intraventricular Hemorrhage (IVH) caused by thalamic hemorrhage: Comparisons of endoscopic surgery and External Ventricular Drainage (EVD) surgery. *World Neurosurg.* 2011;75(2):264-268. doi:10.1016/j.wneu.2010.07.041
 51. Zhang Z, Li X, Liu Y, Shao Y, Xu S, Yang Y. Application of neuroendoscopy in the treatment of intraventricular hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(1):91-96. doi:10.1159/000103122
 52. Du B, Shan AJ, Peng YP, et al. A new modified neuroendoscope technology to remove severe intraventricular haematoma. *Brain Inj.* 2018;32(9):1142-1148. doi:10.1080/02699052.2018.1469042
 53. Song P, Duan F liang, Cai Q, et al. Endoscopic Surgery versus External Ventricular Drainage Surgery for Severe Intraventricular Hemorrhage. *Curr Med Sci.* 2018;38(5):880-887. doi:10.1007/s11596-018-1957-3
 54. Mei L, Fengqun M, Qian H, Dongpo S, Zhenzhong G, Tong C. Exploration of Efficacy and Safety of Interventions for Intraventricular Hemorrhage: A Network Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2020;136:382-389.e6. doi:10.1016/j.wneu.2019.10.177
 55. Venkataramana N, Rao S V., Naik A, et al. Innovative approach for prevention and treatment of post subarachnoid hemorrhage vasospasm: A preliminary report. *Asian J Neurosurg.* 2012;7(2):78. doi:10.4103/1793-5482.98650
 56. Irras.com. 2019. IRRAflow: A new innovative fluid management system to treat intracranial bleeding. [online] Available at: <<https://irras.com/wp-content/uploads/2019/01/NN-Dr-Christos-Interview-on-IRRAflow-Final.pdf>> [Accessed 19 December 2020].
 57. *Irraflow.Com.* 2019. *IRRAflow - Needed Innovation for Neurocritical Care.* [Online] Available at: <http://Irraflow.Com/Wp-Content/Uploads/2019/12/NeuroNews_IRRAS_supplement_2019-v2.Pdf> [Accessed 19 December 2020].
 58. Spiotta AM, Fiorella D, Vargas J, et al. Initial multicenter technical experience with the apollo device for minimally invasive intracerebral hematoma evacuation. *Oper Neurosurg.* 2015;11(2):243-251. doi:10.1227/NEU.0000000000000698
 59. Fiorella D, Gutman F, Woo H, Arthur A, Aranguren R, Davis R. Minimally invasive evacuation of parenchymal and ventricular hemorrhage using the Apollo system with simultaneous neuronavigation, neuroendoscopy and active monitoring with cone beam CT. *J Neurointerv Surg.* 2015;7(10):752-757. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011358
 60. Tan LA, Lopes DK, Munoz LF, et al. Minimally invasive evacuation of intraventricular hemorrhage with the Apollo vibration/suction device. *J Clin Neurosci.* 2016;27:53-58. doi:10.1016/j.jocn.2015.08.037
 61. Newell DW, Shah MM, Wilcox R, et al. Minimally invasive evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage using sonothrombolysis: Clinical article. *J Neurosurg.* 2011;115(3):592-601. doi:10.3171/2011.5.JNS10505

62. Li Y, Zhang H, Wang X, et al. Neuroendoscopic surgery versus external ventricular drainage alone or with intraventricular fibrinolysis for intraventricular hemorrhage secondary to spontaneous supratentorial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(11):e80599. doi:10.1371/journal.pone.0080599
63. Morgan TC, Dawson J, Spengler D, et al. The modified graeb score: An enhanced tool for intraventricular hemorrhage measurement and prediction of functional outcome. *Stroke*. 2013;44(3):635-641. doi:10.1161/STROKEAHA.112.670653
64. Lele A V., Hoefnagel AL, Schloemerker N, et al. Perioperative management of adult patients with external ventricular and lumbar drains: Guidelines from the society for neuroscience in anesthesiology and critical care. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2017;29(3):191-210. doi:10.1097/ANA.0000000000000407
65. Fargen KM, Hoh BL, Neal D, O'Connor T, Rivera-Zengotita M, Murad GJA. The burden and risk factors of ventriculostomy occlusion in a high-volume cerebrovascular practice: Results of an ongoing prospective database. *J Neurosurg*. 2016;124(6):1805-1812. doi:10.3171/2015.5.JNS15299
66. van Solinge TS, Muskens IS, Kavouridis VK, et al. Fibrinolytics and Intraventricular Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit Care*. 2020;32(1):262-271. doi:10.1007/s12028-019-00786-5
67. Spiotta AM, Fiorella D, Vargas J, et al. Initial multicenter technical experience with the apollo device for minimally invasive intracerebral hematoma evacuation. *Oper Neurosurg*. 2015;11(2):243-251. doi:10.1227/NEU.0000000000000698