



CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA

JAN A DEZ - 2011 - VOL. XXIV - N^{os} 1, 2, 3 e 4

Editorial

A Relação Médico-Paciente Ontem, Hoje e Sempre

The Doctor-Patient Relationship Yesterday, Today and Always

Mario Barreto Corrêa Lima 06

Efeitos da Nimodipina Oral no Vasoespasmo Pós-hemorragia Subaracnóidea

Effects of Oral Nimodipine on Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage

Felipe Almeida de Jesus, Aureo do Carmo Filho 09

Ácido Ascórbico (Vitamina C) e Escorbuto na Terapia Intensiva: Relato de Caso

Ascorbic-Acid (Vitamin C) and Scurvy in Intensive Care: Case Report

Erika Vianna Glindmeier Didier, Aureo do Carmo Filho 19

Papel da Grelina no Controle da Ingestão Alimentar e sua Relação com o Sono

The Role of Ghrelin in the Regulation of Food Intake and its Relationship to Sleep

Cibele Aparecida Crispim, Murilo Dáttilo, Ioná Zalcman, Heloisa Guarita Padilha, Sérgio Tufik, Marco Túlio de Mello 27

Relato de Caso: A Importância do Diagnóstico Situacional de um Paciente em Pré-operatório

Case Report: Preoperative Anxiety Diagnosis

Andreza Farias Santos, Ariane Isaías Veiga de Castro, Bruna Mello Miliosse, Gisele Cerutti, Terezinha de Souza Agra Belmonte 33

Perfil do Usuário de Crack no Brasil

Crack Addict Profile in Brazil

Luana de Assis Ribeiro Laurito 37

O Encontro Terapêutico na Relação com os Pacientes com Sobrepeso e Obesidade na Sociedade Pós-Moderna

The Therapeutic Meeting on the Doctor Patient Relationship being Overweight and Obesity in the Post Modern Society

Terezinha de Souza Agra Belmonte, Eliane Schueler Reis 50

Estudo Comparativo em Sepse entre o Hospital Universitário Gaffrée e Guinle e o Hospital Pró-Cardíaco

Comparative Study About Sepsis Between the “Universitário Gaffrée e Guinle” and “Pró-Cardíaco” Hospitals
Leandro Cardarelli Leite, Aureo do Carmo Filho, Fernando Augusto Bozza, Rubens Carmo Costa Filho 61

Efeitos da Nimodipina Oral no Vasoespasm Pós-hemorragia Subaracnóidea

Felipe Almeida de Jesus¹, Aureo do Carmo Filho²

RESUMO

A Hemorragia Subaracnóide (HSA) é um evento clínico grave que se caracteriza pela ruptura e sangramento de um vaso arterial intracraniano, cuja mortalidade geral é de 50%. Complicações neurológicas são comuns e são as grandes responsáveis pela mortalidade e seqüelas associadas à HSA, dentre as quais destaca-se o vasoespasm cerebral, o qual é a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes com HSA admitidos no hospital, o que demonstra o grau de importância da prevenção e do correto manejo clínico de tal complicação. Dentre as formas de prevenção de vasoespasm pós-HSA, a nimodipina via enteral é a mais utilizada, sendo a única droga aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) para tratamento do vasoespasm.

Palavras-chave: Hemorragia Subaracnóide, Vasoespasm, Nimodipina.

Effects of Oral Nimodipine on Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage

ABSTRACT

Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a catastrophic event characterized by the rupture and bleeding of an intracranial artery, which mortality rates are over 50%. Neurologic complications are usual and are responsible for the mortality and sequelae related to SAH, which cerebral vasospasm is the major cause of morbidity and mortality in patients admitted to the hospital, showing the degree of importance of prevention and proper clinical management of this complication. Among the forms of prevention of vasospasm after SAH, enteral nimodipine is the most used, being the only drug approved by FDA (Food and Drug Administration) for treatment of SAH related vasospasm.

Key words: Subarachnoid hemorrhage, Vasospasm, Nimodipine.

Correspondência

Aureo do Carmo Filho
Rua Mariz e Barros, 775 - Tijuca
UTI de Adultos - 3º andar
20270-004 - Rio de Janeiro/RJ
Brasil
E-mail: aureocf@gmail.com

¹Graduando em Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). ²Mestre em Neurologia pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Coordenador da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

INTRODUÇÃO

A HSA é um evento clínico grave, que se caracteriza pela ruptura e sangramento de um vaso arterial intracraniano, cuja mortalidade geral é de 50%. Aproximadamente 10-15% dos pacientes morrem antes de chegar ao hospital e 30-50% dos sobreviventes apresentam sequelas graves. Os pacientes que são admitidos no hospital têm taxas de mortalidade que podem chegar a 40% na primeira semana²¹.

Complicações neurológicas são comuns e são as grandes responsáveis pela mortalidade e sequelas associadas à HSA. Dentre estas se destacam vasoespasmos (46%), crise epilética (30%), hidrocefalia (20%) e ressangramento (7%)²¹.

Vasoespasmos é definido como uma redução do diâmetro do lúmen das artérias cerebrais, sendo associado a distúrbios circulatórios e anomalias estruturais das paredes dos vasos²⁰. Apesar de ser uma complicação amplamente estudada, sua fisiopatologia ainda é desconhecida²². É a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes com HSA admitidos no hospital²⁰, o que demonstra o grau de importância da prevenção e do correto manejo clínico de tal complicação. O pico de incidência é de 4 a 14 dias após o sangramento, podendo ocorrer até o 21º dia²¹. O diagnóstico é inicialmente clínico¹⁰, sendo sintomático em 17 a 40% dos casos²⁰. Qualquer alteração de consciência ou déficit motor deve levar à suspeita de vasoespasmos em pacientes com HSA²¹.

Dentre as formas de prevenção de vasoespasmos pós-HSA, a nimodipina é o mais utilizado. A nimodipina é um bloqueador de canal de cálcio que impede o fluxo desse íon através dos canais tipo-L, sendo a única droga aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) para tratamento do vasoespasmos¹⁰. Ela é administrada na dose de 60mg via enteral a cada 4 horas durante 14 a 21 dias pós-HSA¹⁰.

ETIOLOGIA

A causa mais comum de HSA é o trauma⁴, contudo a HSA abrange metade das hemorragias intracranianas traumáticas, sendo a outra metade composta por sangramento que ocorre dentro do parênquima cerebral¹. Os aneurismas saculares intracranianos representam a causa mais comum de hemorragia subaracnóide não-traumática, com cerca de 80% de HSA resultantes da ruptura desses aneurismas².

Dentre outras causas menos comuns de HSA traumática destacam-se malformações arterio-venosas (MAVs), aneurismas micóticos e fusiformes, displasia fibromuscular, discrasias sanguíneas, doença de moya-moya, infecção, neoplasia, vasculites, angiopatia amilóide e idiopática¹.

EPIDEMIOLOGIA

O extravasamento de sangue no espaço subaracnóide tem um efeito deletério a nível local e global para a função cerebral e leva a alta morbidade e mortalidade. Embora as taxas de mortalidade da HSA tenham diminuído desde 1979, ela continua a ser um problema neurológico grave. Cerca de 15% dos pacientes morrem antes de chegar ao hospital. Aproximadamente 25% dos pacientes morrem dentro de 24 horas, com ou sem assistência médica. A taxa de mortalidade no final da primeira semana aproxima-se de 40%. Metade de todos os pacientes morrem nos primeiros 6 meses¹.

A incidência anual de HSA aneurismática nos Estados Unidos é 6-16 casos por 100.000 habitantes, com cerca de 30.000 episódios que ocorrem a cada ano. No entanto, desde 1970, as taxas de sobrevivência de base populacional têm melhorado. A incidência de HSA varia amplamente em todo o mundo (2-49 casos por 100.000 habitantes), com as maiores taxas ocorrendo no Japão e na Finlândia¹. A casuística brasileira não é bem documentada.

Esta taxa aumenta com a idade e tem seu pico de incidência na idade de 50 anos. Aproximadamente 80% dos casos de HSA ocorrem em pessoas com idade entre 40-65 anos, com 15% ocorrendo em pessoas com idades entre 20-40 anos. Apenas 5% dos casos de HSA ocorrem em pessoas com menos de 20 anos. A prevalência da HSA é rara em crianças menores de 10 anos, sendo apenas 0,5% dos casos¹.

FISIOPATOLOGIA

Devido ao fato da principal etiologia de HSA não traumática ser a ruptura de aneurismas saculares, torna-se importante descrever a fisiopatologia da formação de tais aneurismas. Os aneurismas são lesões adquiridas relacionadas ao estresse hemodinâmico sobre as paredes arteriais em pontos de bifurcação e curvas. Aneurismas saculares são específicos para as artérias intracranianas, porque em suas paredes falta uma lâmina

elástica externa e, além disso, contêm uma fina adventícia - fatores estes que podem predispor à formação de aneurismas. Uma característica adicional é que eles estão sem suporte no espaço subaracnóide².

O achado histológico mais comum é a diminuição da camada média ou muscular da artéria, causando defeitos estruturais. Esses defeitos, combinados com fatores hemodinâmicos, podem levar à formação aneurismática em pontos de ramificação arterial no espaço subaracnóide na base do cérebro.

Os aneurismas surgem principalmente a partir da porção terminal da artéria carótida interna (ACI) e dos principais ramos da porção anterior do polígono de Willis. Os locais mais comuns de surgimento dos aneurismas são na bifurcação da artéria cerebral média e ao longo da artéria comunicante anterior. Estes dois locais concentram cerca de 60% de todos os aneurismas⁴.

A maioria dos aneurismas saculares ocorre em bifurcações dos vasos que compõem o polígono de Willis, o qual está próximo à superfície ventral do diencéfalo e é adjacente ao nervo e trato ópticos. Ele se estende da borda superior da ponte para a fissura longitudinal entre os hemisférios cerebrais. O polígono de Willis é uma anastomose importante para as quatro artérias que suprem o cérebro - as duas artérias vertebrais e as duas artérias carótidas internas.

A taxa de ruptura está diretamente relacionada ao tamanho do aneurisma. Aneurismas com diâmetro de 5mm ou menos têm um risco de ruptura de 2%, enquanto que 40% dos com 6-10mm já estão rompidos no momento do diagnóstico¹.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Quando ocorre ruptura de um aneurisma, o sangue extravasa com alta pressão arterial para o espaço subaracnóide e rapidamente se espalha através do líquido cefalorraquidiano (LCR) ao redor do cérebro e da medula espinhal. O extravasamento de sangue provoca um aumento global da pressão intracraniana (PIC)¹.

Os sinais e sintomas de hemorragia subaracnóide (HSA) variam desde pródromos sutis, que muitas vezes não são diagnosticadas, à apresentação clássica de cefaléia catastrófica. A história e exame físico, especialmente o exame neurológico, são componentes essenciais no diag-

nóstico e estadiamento clínico da HSA¹.

Cefaléias leves (“warning headaches” ou “sentinel headaches”) são causadas por pequenos vazamentos de sangue (sangramentos sentinelas) que ocorrem em 30-50% das hemorragias subaracnóideas aneurismáticas. Elas podem ocorrer algumas horas ou alguns meses antes da ruptura, com uma média relatada de 2 semanas antes do diagnóstico da HSA³. Além de dores de cabeça, os sangramentos sentinelas podem produzir náuseas, vômitos, fotofobia, mal-estar ou, menos comumente, dor na nuca. Estes sintomas podem ser ignorados pelo médico. Portanto, um índice elevado da suspeita é necessário para o diagnóstico exato. Sangramentos sentinelas geralmente não geram sintomatologia sugestiva de PIC elevada¹.

A hemorragia subaracnóide clássica geralmente apresenta-se como intensa cefaléia de início súbito (“thunderclap headache”) que pode ser acompanhada por perda de consciência. A dor é freqüentemente descrita pelo paciente como “a pior dor de cabeça da vida”². Rigidez de nuca, fotofobia e dor lombar são sintomas que costumam estar presentes e são devidos a irritação meníngea, são vistos em mais de 75% dos casos de hemorragia subaracnóide, mas muitos levam várias horas para se desenvolver³. Náuseas e vômitos são devidos ao aumento da pressão intracraniana (PIC) e de irritação meníngea². Déficits neurológicos focais também podem ocorrer².

Cerca de 10-25% dos pacientes com HSA tem crise convulsiva, geralmente nos primeiros minutos após o início do quadro. Isto é devido ao aumento súbito da PIC ou à irritação cortical direta pelo sangue. Fotofobia e alterações visuais são comuns. A perda súbita de consciência ocorre no estado ictal em até 45% dos pacientes quando a PIC é excessivamente alta¹.

A perda da consciência muitas vezes é transitória, mas cerca de 10% dos pacientes ficam em coma por vários dias, dependendo da localização do aneurisma e do volume de sangramento¹.

O exame físico do paciente com HSA pode ser normal ou compatível com os achados de anormalidades neurológicas focais, incluindo hemiparesia, afasia, paralisia de nervos cranianos (mais comum é a paralisia do óculo-motor), perda de memória e heminegligência. O exame oftalmológico pode revelar hemorragias sub-hialoides retinianas (20-30%) e papiledema. A Elevação da pressão arterial é observada em cerca de 50% dos

pacientes.

A avaliação clínica da gravidade da HSA geralmente utiliza escalas de classificação. As duas escalas clínicas mais frequentemente empregadas são a de Hunt e Hess

(quadro 1) e a World Federation of Neurological Surgeons (WFNS). Uma terceira, a escala de Fischer, classifica a HSA baseado na TC e quantificação de sangue presente no espaço subaracnóide¹.

Quadro 1. Classificação clínica das hemorragias subaracnóides por aneurisma intracraniano de acordo com a escala de Hunt & Hess (1968)

Grau 0	Assintomático (sem hemorragia subaracnóide)
Grau I	Assintomático ou moderada cefaléia, moderada rigidez na nuca
Grau II	Cefaléia moderada a severa, rigidez de nuca, sem déficit neurológico - (exceto paralisia de nervos cranianos)
Grau III	Sonolência, confusão ou déficit focal moderado
Grau IV	Coma vigil, déficit focal; e início de rigidez descerebração; distúrbios vegetativos
Grau V	Coma profundo, descerebração, moribundo

As escalas de Hunt e Hess e a WFNS têm mostrado boa correlação com a evolução do paciente. A classificação de Fischer foi usada com sucesso para prever a probabilidade de vasoespasm cerebral sintomático, uma das mais temidas complicações da HSA. Todos os três sistemas de classificação são úteis para determinar as indicações e tempo de tratamento cirúrgico. Para uma avaliação precisa da gravidade da HSA, esses sistemas de classificação devem ser usados em conjunto com o estado geral do paciente, e com a localização e tamanho do aneurisma roto¹.

DIAGNÓSTICO

O exame “padrão-ouro” para o diagnóstico de HSA é a tomografia computadorizada de crânio sem contraste. A probabilidade de detectar uma hemorragia é proporcional às manifestações clínicas e ao tempo de hemorragia. Nas primeiras 12 horas após a HSA, a sensibilidade da TC é de 98-100%, declinando para 93% em 24 horas e para 57-85% seis dias após a HSA⁵.

Na Tomografia, cortes finos (3mm) são necessários para identificar corretamente a presença de pequenas hemorragias. A TC pode ser falso-negativa em pacientes com pequenas hemorragias e em pacientes com anemia grave¹.

A localização do sangue dentro do espaço subaracnóide se correlaciona diretamente com a localização do aneurisma em 70% dos casos. Em geral, o sangue localizado nas cisternas basais, no sulco de Silvius ou nas fendas intra-hemisféricas indica ruptura de um aneurisma sacular. O sangue encontrado nas convexidades cranianas ou na

superfície do parênquima cerebral geralmente é indicativo de MAVs ou ruptura de aneurisma micótico¹.

A tomografia computadorizada permite a detecção do tamanho dos ventrículos e, assim, a avaliação e vigilância dos efeitos de massa e hidrocefalia. A TC com contraste pode revelar uma MAV, no entanto, este estudo não deve ser realizado antes de uma TC sem contraste pois o contraste pode interferir com a visualização do sangue no espaço subaracnoide¹.

Devido à sensibilidade da tomografia computadorizada não ser de 100%, uma punção lombar (PL) diagnóstica pode ser realizada se a TC inicial for negativa. Adequada técnica, manuseio correto e interpretação correta do líquido cerebrospinal (LCR) são fundamentais para um diagnóstico preciso⁵.

Devido à sensibilidade da tomografia computadorizada não ser de 100%, uma punção lombar (PL) diagnóstica pode ser realizada se a TC inicial for negativa. Adequada técnica, manuseio correto e interpretação correta do líquido cerebrospinal (LCR) são fundamentais para um diagnóstico preciso⁵.

Se possível, a TC deve ser realizada antes da PL para excluir o efeito de massa intracraniano significativo, elevação da PIC, hidrocefalia obstrutiva, ou sangramento intracraniano. Os resultados da PL muitas vezes são negativos dentro de 2 horas após o início do sangramento. A PL deve ser realizada pelo menos 6 horas após o início do quadro de cefaléia, mas preferencialmente após 12 horas do início do quadro²⁵.

Não há consenso encontrado na literatura sobre o limite de hemácias no LCR que significaria um resultado positivo. Entretanto, a maioria das HSAs variam de algumas centenas de células a um milhão ou mais por milímetro cúbico.

A angiografia cerebral é particularmente útil em casos de dúvida diagnóstica (depois de tomografia computadorizada e PL) e em pacientes com endocardite séptica e HSA para pesquisar a presença de aneurisma micótico. Ela pode também fornecer informações importantes para possível tratamento cirúrgico.

A angiografia cerebral é atualmente o padrão-ouro para o diagnóstico de aneurisma cerebral como causa da HSA. Cerca de 20% a 25% das angiografias cerebrais realizadas para HSA não indicará uma fonte de sangramento.

A angiotomografia computadorizada (AngioTC) é um método rápido, fácil, disponível em alguns centros e menos invasivo do que a angiografia. Demonstrou sensibilidade equivalente à da angiografia para visualizar aneurismas. A AngioTC tem uma sensibilidade relatada para aneurismas entre 77% e 100% e uma especificidade entre 79% e 100%⁵.

O uso de ressonância magnética (RNM) no diagnóstico da HSA evoluiu nos últimos anos⁵. No entanto, as limitações práticas da RNM no âmbito da emergência são a disponibilidade do exame, logística (incluindo dificuldade em fazer a triagem dos pacientes agudamente enfermos), a colaboração do paciente, o maior tempo de estudo e custos elevados. De um modo geral, esses fatores limitam o uso de RNM na HSA aguda⁵.

A RNM é inferior à TC em um quadro agudo para detectar HSA. A angiorressonância é menos sensível do que a angiografia cerebral para detectar pequenos aneurismas².

TRATAMENTO

O paciente com hemorragia subaracnóide aguda deve ser internado em uma unidade de terapia intensiva (UTI), ser monitorizado, colocado em uma sala silenciosa, e levemente sedado se estiver agitado².

O manejo inicial dos pacientes com HSA visa a estabilização do paciente. Avaliar o nível de consciência e as vias aéreas, bem como a respiração e a circulação (ABCs), são os passos iniciais¹.

Os métodos cirúrgicos para o tratamento da HSA melhoraram drasticamente com o adven-

to das modernas técnicas de microcirurgia e, mais recentemente, com o sucesso do tratamento endovascular¹.

As opções cirúrgicas atuais incluem a cli-pagem aneurismática, a qual é considerada o tratamento de primeira escolha nos EUA e o tratamento endovascular.

O VASOESPASMO CEREBRAL

O estreitamento tardio dos vasos de grande capacitância na base do cérebro é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes sobreviventes de HSA não traumática.

No passado, o ressangramento era considerado a principal causa de morbidade e mortalidade na HSA. No entanto, recentemente foi demonstrado que a principal causa de morte e incapacidade em pacientes com hemorragia subaracnóide aneurismática é o vasoespasm cerebral⁸.

Apesar dos avanços no tratamento da HSA aneurismática, o vasoespasm cerebral permanece uma complicação comum e se relaciona a um aumento de 1,5 a três vezes da mortalidade durante as primeiras duas semanas após a hemorragia.

O vasoespasm ocorre em até 70% dos pacientes com HSA e é sintomática em até 30% dos pacientes¹.

Aproximadamente 15-20% dos pacientes com vasoespasm sintomático terá um mau prognóstico, apesar da terapêutica médica adequada, com taxas de mortalidade em 7-10% dos pacientes e de morbidade grave em 10-70% dos pacientes¹. O vasoespasm parece corresponder a quase 50% das mortes em pacientes que sobrevivem ao tratamento após HSA⁵.

Há três definições de vasoespasm: angiográfico, clínico e isquemia cerebral tardia.

O vasoespasm angiográfico é definido como um estreitamento arterial na angiografia digital não atribuíveis à aterosclerose, ao espasmo induzido por cateter, ou à hipoplasia venosa²⁴. O estreitamento é dependente do tempo, raramente pronunciado antes do 4º dia após a hemorragia inicial e atinge um pico por volta do sétimo dia⁸.

O vasoespasm clínico é a síndrome isquêmica em consequência do estreitamento arterial cerebral e é caracterizada pelo início insidioso de confusão e diminuição do nível de consciência, seguida por déficit motor focal e afasia e é fre-

quentemente acompanhada pelo agravamento da dor de cabeça e aumento da pressão arterial⁸.

Mais comumente, ele ocorre 4-14 dias após a hemorragia. O vasoespasmó pode levar ao prejuízo na auto-regulação cerebral e pode progredir para isquemia cerebral e infarto. Na maioria das vezes, a porção terminal da artéria carótida interna ou a porção proximal das artérias cerebral anterior e média estão envolvidos. O território arterial envolvido no vasoespasmó não está relacionado com a localização do aneurisma roto¹.

Os fatores de risco para o vasoespasmó incluem grande volume de sangue no espaço subaracnóide; HSA clinicamente grave; sexo feminino; idade jovem e tabagismo¹.

O conceito de isquemia cerebral tardia ("Delayed Cerebral Ischemia - DCI") é definido como vasoespasmó sintomático, infartos atribuíveis ao vasoespasmó ou ambos. Incorpora tanto infarto cerebral quanto piora sintomática. Além disso, a DCI é um diagnóstico retrospectivo realizado após a detecção de um infarto e, com isso, possíveis intervenções para minimizar este resultado são limitadas²⁴.

A patogênese do vasoespasmó cerebral é pouco compreendida. Os estudos até agora não conseguiram produzir prova conclusiva quanto à etiologia ou a natureza do estreitamento arterial. Ainda não está claro se o vasoespasmó é devido a uma contração normal ou anormal ou a falta de relaxamento do músculo liso arterial ou se ele representa um espessamento citoarquitetural na parede do vaso⁸.

Muitas vezes, o desenvolvimento de um novo déficit focal inexplicável por hidrocefalia ou ressangramento é o primeiro sinal objetivo de vasoespasmó sintomático.

No passado, a confirmação angiográfica de estreitamento arterial era normalmente considerada obrigatória para o diagnóstico de vasoespasmó. Atualmente, entretanto, os critérios clínicos, como déficit neurológico iniciado após 4 a 9 dias da HSA, são considerados suficientes na maioria dos casos. No entanto, em certos casos, a angiografia ainda é necessária, principalmente antes de iniciar tratamentos complicados e potencialmente arriscados, se o diagnóstico é suspeito⁸.

A angiografia convencional é o estudo de imagens definitivo para vasoespasmó¹. O vasoespasmó é visto na angiografia em 30% a 70% dos pacientes, com um início típico de 3 a 5 dias após

a hemorragia, com estreitamento máximo em 5 a 14 dias, e uma resolução gradual ao longo 2 a 4 semanas⁵.

O diagnóstico de vasoespasmó pode ser feito de forma confiável à beira do leito através do Doppler transcraniano (DTC)¹, contudo o acompanhamento de vasoespasmó com doppler transcraniano, além de observação clínica na unidade de terapia intensiva, tem sido controverso. A literatura é inconclusiva quanto à sua sensibilidade e especificidade⁵. O DTC é um exame que é dependente do operador e requer o estabelecimento de limites críticos e controle de qualidade em cada instituição⁵. No entanto, a American Academy of Neurology Expert Committee considera que a literatura fornece um nível de evidência tipo A, classe II em favor do uso do DTC com base no fato de que, embora a sensibilidade e a especificidade sejam bastante variáveis e dependam do vaso de interesse, o vasoespasmó grave pode ser identificado com grau de confiabilidade bastante elevado⁵.

A meta para o manejo do vasoespasmó cerebral é reduzir a ameaça de dano neuronal isquêmico através do controle da pressão intracraniana, diminuindo a taxa metabólica, e melhoria do fluxo sanguíneo cerebral⁵. A melhoria do fluxo sanguíneo cerebral é realizado através da terapia dos "3Hs" (hipervolemia, hipertensão e hemodiluição) que se tornou um dos pilares no manejo do vasoespasmó cerebral⁵. Embora a eficácia da terapia dos "3Hs" ainda esteja sujeita a debate, uma série de estudos têm demonstrado um aumento no fluxo sanguíneo cerebral e resolução dos efeitos isquêmicos de vasoespasmó com o emprego dessa terapia¹.

Este tratamento deve ser reservado para pacientes com aneurismas assegurados pela clipagem cirúrgica ou técnica endovascular, a fim de reduzir o risco de ressangramento.

O hematócrito deve ser mantido entre 30-35% através de hemodiluição ou transfusão, a fim de otimizar a viscosidade do sangue e o fornecimento de oxigênio. A pressão venosa central (PVC) deve ser mantida a 10-12 mmHg. A pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) deve ser mantida a 19-20 mmHg. Se necessário for, pode-se iniciar terapia hipertensiva agressiva com inotrópicos e vasopressores (por exemplo, dobutamina)¹.

Para prevenção do vasoespasmó cerebral,

lança-se mão de diversas medidas, sendo o uso oral da Nimodipina uma das mais difundidas.

NIMODIPINA

É uma 1,4-dihidropiridina pertencente à classe dos bloqueadores de canais de cálcio, desenvolvida há cerca de 30 anos atrás. É altamente lipofílico, atravessa a barreira hematoencefálica e atinge o cérebro e o líquido cefalorraquidiano (LCR).

Os processos contráteis das células musculares lisas são dependentes de íons cálcio, os quais entram nestas células durante a despolarização da membrana celular. A Nimodipina inibe a transferência de íons cálcio para as células e, portanto, inibe as contrações do músculo liso vascular. Em experimentos com animais, a nimodipina teve um efeito maior sobre as artérias cerebrais do que nas artérias de outras partes do corpo, talvez por ser uma substância altamente lipofílica, permitindo-lhe atravessar a barreira hematoencefálica. Concentrações de nimodipina tão elevadas como 12,5ng/mL têm sido detectadas no líquido cefalorraquidiano de pacientes com hemorragia subaracnóide (HSA) tratados com Nimodipina²⁸.

Nos seres humanos, a nimodipina é rapidamente absorvida após a administração oral, e as concentrações máximas são geralmente atingidas dentro de uma hora. Há necessidade de doses a cada 4 horas devido ao fato de sua meia-vida ser de aproximadamente 1-2 horas²⁸.

Mais de 95% da Nimodipina administrada circula ligada às proteínas plasmáticas. Ela é eliminada quase que exclusivamente na forma de metabólitos inativos e menos de 1% é recuperada na urina como droga inalterada. Numerosos metabólitos, que são inativos ou muito menos ativos que o composto primário, já foram identificados²⁸.

A pressão arterial deve ser cuidadosamente monitorizada durante o tratamento com Nimotop®, baseado no conhecimento de sua farmacologia e nos efeitos conhecidos dos bloqueadores dos canais de cálcio²⁸.

A segurança e a eficácia de seu uso na população pediátrica não foram estabelecidas.

Em um estudo relatado pelo FDA (Food and Drug Administration), os efeitos adversos foram relatados por 92 dos 823 pacientes com hemorragia subaracnóide (11,2%) que receberam nimodipina. O efeito adverso mais frequentemente relatado foi a queda da pressão arterial em 4,4%

desses pacientes²⁸.

A Nimodipina é administrada por via oral na forma de cápsulas de 30mg gelatinosas cor de marfim para pacientes com HSA. A dose oral é de 60 mg (duas cápsulas de 30 mg) a cada 4 horas durante 21 dias consecutivos, de preferência, pelo menos uma hora antes ou duas horas após as refeições²⁸. A terapêutica oral com Nimodipina deve ser iniciada dentro de 96 horas da hemorragia subaracnóide.

Se o paciente não tiver condições de engolir a cápsula (ex: comatoso), um buraco deve ser feito em ambas as extremidades da cápsula com uma agulha número 18 e o conteúdo deve ser extraído para dentro de uma seringa. O conteúdo então é injetado dentro do cateter nasoentestinal ou nasogástrico do paciente e lavado com 30mL de soro fisiológico 0,9%²⁸.

DISCUSSÃO

Devido ao vasoespasm cerebral ser a complicação mais comum da HSA e ser o evento relacionado à maior morbidade e mortalidade pós-HSA, a análise de medidas que possam prevenir a ocorrência de tal complicação é de fundamental importância para o prognóstico desses pacientes.

O mecanismo fisiopatológico do vasoespasm cerebral após hemorragia subaracnóide aneurismática permanece incerto e seu tratamento pode ser desafiador⁹. Os mecanismos que contribuem para o desenvolvimento do vasoespasm e da reatividade anormal das artérias cerebrais após um episódio de HSA têm sido intensamente investigados nos últimos anos. Os estudos sobre a patogênese do vasoespasm centraram-se sobre a resposta inflamatória após a HSA, a qual pode desempenhar um papel relevante no seu desenvolvimento e manutenção, secundária a um contato súbito anormal das paredes das artérias cerebrais com todos os componentes do sangue. Os fatores inflamatórios induzidos pela HSA parecem ser os grandes agentes causadores do espasm cerebral.

Um grande número de agentes tem sido testado para impedir ou reverter o estreitamento arterial, sendo que uma revisão extensa do tema foi publicada por Wilkins, em 1980. As drogas que receberam mais atenção foram os bloqueadores dos canais de cálcio, baseado no pressuposto de que a contração arterial cerebral realizada pelas células musculares lisas é um fenômeno dependente

de cálcio, que pode ser inibido, impedindo influxo de cálcio extracelular. Entretanto, estes agentes bloqueadores dos canais de cálcio não parecem prevenir ou reverter o estreitamento das artérias principais, embora haja evidências razoáveis de que os agentes bloqueadores dos canais de cálcio podem prevenir ou reverter déficits neurológicos isquêmicos.

Os bloqueadores dos canais de cálcio, particularmente a nimodipina, foram aprovados para uso nos EUA, com base no relatório inicial de uma redução da morbidade e uma melhoria no resultado funcional destes pacientes. No entanto, a redução da morbidade e melhoria no resultado funcional pode ter sido devido à proteção cerebral mais do que por um efeito real sobre a vasculatura cerebral, visto que não foi demonstrada nenhuma redução de vasoespasmio angiográfico em pacientes que tomaram este medicamento⁵.

A Nimodipina é o agente bloqueador de canais de cálcio mais rigorosamente estudado e única droga aprovada pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) para uso no tratamento de vasoespasmio. É segura, eficaz e, sobretudo, reduz os riscos de mau prognóstico e isquemia secundária após HSA aneurismática. Um grande ensaio clínico randomizado controlado, "The British Aneurysm Oral Nimodipine Trial", mostrou uma redução significativa na incidência de infarto cerebral e melhora no prognóstico desses pacientes em comparação com placebo¹⁰.

Deshaies DM. et al. fizeram uma revisão da literatura para avaliar a eficácia dos principais métodos terapêuticos para o vasoespasmio cerebral. Eles utilizaram a National Library of Medicine como fonte bibliográfica e categorizaram todos os estudos escolhidos para análise de acordo com o sistema de ranqueamento do US Preventative Services Task Force para medicina baseada em evidências. Eles obtiveram como resultado em seu estudo que a Nimodipina (Nimotop®) é uma droga considerada Nível 1 de evidência para tratamento do vasoespasmio cerebral pós-HSA¹¹.

Stachura K. et al. fizeram uma revisão da literatura e basearam-se em sua própria experiência para avaliar os atuais métodos de prevenção e tratamento do vasoespasmio cerebral. O estudo evidenciou que dentre as formas de tratamento, o uso da Nimodipina é um dos métodos eficazes e é sugerido pelos autores como medida terapêutica para o vasoespasmio¹².

Zubkov AY. e Rabinstein AA. do Departamento de Neurologia da Mayo Clinic realizaram uma revisão para discutir os novos desenvolvimentos no manejo diagnóstico e terapêutico do vasoespasmio cerebral após uma HSA. Uma das conclusões desse estudo foi que a Nimodipina, associada às medidas para melhora hemodinâmica do paciente, permanece como a principal medida para prevenção de sequelas funcionais tardias¹³.

Tomassoni D. et al. em seu estudo sobre o uso da Nimodipina em doenças vasculares cerebrais, incluindo vasoespasmio pós-HSA, foi feita uma revisão da literatura que deu suporte à indicação de Nimodipina nesses casos. As investigações clínicas evidenciaram que essa droga melhora o prognóstico neurológico dos pacientes com HSA reduzindo a incidência e a gravidade dos déficits neurológicos em tais pacientes¹⁴.

Inzitari D. e Poggesi A. realizaram um estudo sobre o uso dos bloqueadores dos canais de cálcio nos acidentes vasculares cerebrais. Foi atestado nesse estudo que a Nimodipina é indicada para prevenção e tratamento do vasoespasmio cerebral após uma HSA, além de ter evidenciado também um efeito positivo da Nimodipina na demência vascular, contudo tal efeito é ainda controverso e necessita de mais estudos¹⁵.

Vergouwen MD. et al. fizeram uma revisão sistemática em 2006 que foi publicada na Lancet sobre o efeito da Nimodipina no prognóstico dos pacientes com hemorragia subaracnóide traumática. Foram apresentados dados de todos os experimentos do Head Injury Trial (HIT), inclusive os resultados do HIT 4 que não haviam sido publicados em uma revisão anterior da Cochrane 2003. Eles atestaram que maus resultados ocorreram similarmente em pacientes que foram tratados com Nimodipina (39%) e naqueles tratados com placebo (40%), odds ratio de 0,88 (IC 95% 0,51-1,54). E as taxas de mortalidade não diferiram entre a Nimodipina (26%) e o placebo (27%). Eles então concluíram que a Nimodipina não possui efeito benéfico para o prognóstico de pacientes com hemorragia subaracnóide traumática, como havia sido atestado pela revisão anterior da Cochrane¹⁶.

Em uma revisão sobre a eficácia da Nimodipina na redução da mortalidade e dos efeitos isquêmicos neurológicos secundários após HSA, publicada no Critical Appraisal Journal Club, foram analisados 465 artigos publicados em revistas indexadas sobre tal assunto, e foi concluído que a

Nimodipina é a droga de escolha para tal condição clínica e que ela possui um importante papel adjuvante no tratamento da HSA¹⁷.

Apesar de numerosos estudos e de alguns avanços iniciais obtidos no manejo desses pacientes, as modalidades terapêuticas ainda são limitadas para ajudar a prevenir ou tratar essa entidade complexa.

Historicamente, o pilar do tratamento para o vasoespasm cerebral foi a já citada e explicada combinação de hipervolemia, hemodiluição e hipertensão. Além disso, outras terapias sistêmicas como nimodipina enteral, estatinas e magnésio por via venosa, assim como o controle intensivo da glicemia, parecem ser promissores, mas eles são limitados, por vezes, por efeitos adversos¹⁸. Para evitar estes efeitos adversos e ganhar em termos de eficácia, foram feitas tentativas de utilizar técnicas endovasculares visando dilatar fisicamente os vasos ou para administrar medicamentos diretamente no local do vasoespasm e, assim, evitar muitos dos efeitos adversos da farmacoterapia sistêmica. Ainda há muita controvérsia sobre o sucesso da terapia intra-arterial, as drogas ou técnicas a serem utilizadas e o melhor momento da terapia. Com base na literatura disponível atualmente, é impossível avaliar a terapia intra-arterial mais eficaz. Estudos randomizados controlados que podem controlar os fatores de base e conhecimentos técnicos são necessários

para obtermos dados mais conclusivos¹⁸.

Novas orientações sobre o manejo da hemorragia subaracnóide aneurismática foram divulgadas pela American Heart Association (AHA) / American Stroke Association em 27/01/2009¹⁹. Para melhorar o prognóstico associado ao vasoespasm cerebral, os autores consideram “altamente recomendável” o uso de nimodipina enteral. O valor de outros antagonistas do cálcio permanece incerto. A terapêutica começa com o tratamento precoce do aneurisma roto, e eles acrescentam que “na maioria dos casos, é indicada a manutenção normal da volemia, evitando a hipovolemia”. Outra abordagem considerada “razoável” para o vasoespasm sintomático é a expansão de volume com a indução de hipertensão e hemodiluição, a chamada “terapia dos 3Hs”, observam os autores¹⁹.

CONCLUSÃO

Após uma análise pormenorizada da literatura médica atual, podemos chegar à conclusão de que a Nimodipina via enteral é indicada para prevenção e tratamento do vasoespasm cerebral pós-HSA, uma vez que ela melhora o prognóstico neurológico desses pacientes através do seu ainda inexplicado efeito protetor neuronal, apesar de nenhum estudo ter evidenciado uma ação direta de reversão do vasoespasm mediado pela droga em questão.

REFERÊNCIAS

- Jennifer A Oman; Sean David Lavine; Subarachnoid hemorrhage. *eMedicine Journal* [serial online]. 2009. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/247090-overview>.
- George I Jallo, Tibor Becske. Subarachnoid hemorrhage. *eMedicine Journal* [serial online]. 2010. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1164341-overview>.
- Rami C Zebian, A Antoine Kazzzi. Subarachnoid hemorrhage. *eMedicine Journal* [serial online]. 2010. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/794076-overview>.
- Abner Gershon, Robert S Feld, Michael T Twohig. Subarachnoid hemorrhage. *eMedicine Journal* [serial online]. 2009. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/344342-overview>.
- Joshua B. Bederson, E. Sander Connolly, Jr, H. Hunt Batjer, Ralph G. Dacey, Jacques E. Dion, Michael N. Diringer, John E. Duldner, Jr, Robert E. Harbaugh, Aman B. Patel and Robert H. Rosenwasser. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 2009;40;994-1025.
- Julian Cahill, MD, MRCS and John H. Zhang, MD, PhD. Subarachnoid Hemorrhage Is It Time for a New Direction? *Stroke*. 2009 March ; 40(3 Suppl): S86–S87. doi:10.1161/STROKEAHA.108.533315.
- Ryszard M. Pluta, Jacob Hansen-Schwartz, Jens Dreier, Peter Vajkoczy, R. Loch Macdonald, Shigeru Nishizawa, Hideotoshi Kasuya, George Wellman, Emanuela Keller, Alois Zauner, Nicholas Dorsch, Joseph Clark, Shigeki Ono, Talat Kiris, Peter Leroux, and John H. Zhang. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res*. 2009 March ; 31(2): 151–158.
- NF Kassell, T Sasaki, AR Colohan and G Nazar. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1985;16;562-572.
- Deshaies EM, Boulos AS, Popp AJ. Peri-operative medical management of cerebral vasospasm. *Neurol Res*. 2009 Jul;31(6):644-50. Epub 2009 Jan 7.
- Keyrouz SG, Diringer MN. Clinical review: Preven-

- tion and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2007;11(4):220.
11. Deshaies EM, Boulos AS, Drazin D, Popp AJ. Evidence-based pharmacotherapy for cerebral vasospasm. *Neurol Res*. 2009 Jul;31(6):615-20. Epub 2008 Dec 23.
 12. Stachura K, Danilewicz B. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Current possibilities of prevention and treatment. *Przegl Lek*. 2002;59(1):46-8.
 13. Zubkov AY, Rabinstein AA. Medical management of cerebral vasospasm: present and future. *Neurol Res*. 2009 Jul;31(6):626-31. Epub 2008 Dec 3.
 14. Tomassoni D, Lanari A, Silvestrelli G, Traini E, Amenta F. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. *Clin Exp Hypertens*. 2008 Nov;30(8):744-66.
 15. Inzitari D, Poggesi A. Calcium channel blockers and stroke. *Aging Clin Exp Res*. 2005 Aug;17(4 Suppl):16-30.
 16. Vergouwen MD, Vermeulen M, Roos YB. Effect of nimodipine on outcome in patients with traumatic subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006 Dec;5(12):1029-32.
 17. Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Library*. Issue 4. Oxford: Update Software, 2002.
 18. Weant KA; Ramsey CN; Cook AM. Role of intraarterial therapy for cerebral vasospasm secondary to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Pharmacotherapy*;30(4):405-17, 2010 Apr.
 19. Susan Jeffrey, Charles Vega. New Guidelines on Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *eMedicine Journal [serial online]*. 2009. available at: <http://cme.medscape.com/viewarticle/587380>.
 20. S. Bracard, E. Schmitt. Vasospasm and Delayed Consequences. *Interventional Neuroradiology* 14: 17-22, 2008.
 21. Medicina intensiva baseada em evidências / editores Luciano Azevedo...[et al.]. São Paulo: Editora Atheneu 2009. 27: 284-288.
 22. Burcak Bilginer, Mehmet Bulent Onal, Firat Narin, Figen Soylemezuglu, Ibrahim M.Ziyal, Tuncalp Ozgen. The Effects of Intravenous Cilostazol and Nimodipine on Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage in an Experimental Rabbit Model. *Turkish Neurosurgery* 2009, Vol: 19, No: 4, 374-379.
 23. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. (2008). *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed.). New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division.
 24. Jennifer A. Frontera, Andres Fernandez, J. Michael Schmidt, Jan Claassen, Katja E. Wartenberg, Neeraj Badjatia, E. Sander Connolly and Stephan A. Mayer. Defining Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: What Is the Most Clinically Relevant Definition? *Stroke* 2009;40;1963-1968.
 25. . Van Gijn, G. J. E. Rinkel. Subarachnoid hemorrhage: diagnosis, causes and treatment. *Brain* 2001: 124, 249-278.
 26. J. Mocco; Brad E. Zacharia, BS; Ricardo J. Komotar; E. Sander Connolly Jr. A Review of Current and Future Medical Therapies for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2006;21(3).
 27. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 354:387-396, 2006.
 28. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018869s014lbl.pdf.
 29. Wu CT, Wong CS, Yeh CC, Borel CO. Treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage--a review. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2004 Dec;42(4):215-22.
 30. Pearl JD, Macdonald RL. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: need for further study. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;105:207-10.
 31. Tomassoni D, Lanari A, Silvestrelli G, Traini E, Amenta F. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. *Clin Exp Hypertens*. 2008 Nov;30(8):744-66.
 32. Guerrero López F, de la Linde Valverde CM, Pino Sánchez FI. General management in intensive care of patient with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Med Intensiva*. 2008 Oct;32(7):342-53.