

USO DE ANTICONVULSIVANTES PROFILÁTICOS NA HEMORRAGIA SUBARACNÓIDE: EXISTE UM PADRÃO?

¹João Ricardo Marcondes Freitas, ²Márcio Martins de Araujo

RESUMO

A hemorragia subaracnóide aneurismática (HSA) é considerada causa importante de morte e sequelas neurológicas. A taxa de mortalidade desta doença pode alcançar 50% nos primeiros dois meses após sangramento do aneurisma encefálico. Apesar dos avanços científicos o resultado do tratamento não mudou nos últimos anos. Os medicamentos anticonvulsivantes são utilizados rotineiramente para tratamento profilático em pacientes vítimas de HSA. De acordo com a pesquisa ministrar anticonvulsivante antes da realização cirúrgica em pacientes de baixo risco, em curto prazo, pois seu uso contínuo apresenta efeitos colaterais, demonstra efetividade. Porém não há evidências suficientes para justificar sua utilização na prevenção primária e secundária de convulsões após uma hemorragia subaracnóide. A heterogeneidade fisiopatológica dos pacientes afetados pela HSA, a ausência de investigações farmacocinéticas satisfatórias para avaliar doses ótimas, e o momento para a administração reforçam a necessidade de mais estudos para se traçar um modelo pré-clínico terapêutico.

PALAVRAS-CHAVE: Hemorragia subaracnóide; Aneurisma encefálico; Anticonvulsivantes; Tratamento.

Recebido em: 06/02/2022

Aprovado em: 01/10/2022

Editora Chefe: Graciele Massoli Rodrigues

DOI: <https://doi.org/10.37497/colloquium.v2i1.22>

1 Médico (Clínico geral no Hospital Regional do Litoral Norte). (Pós-graduando na Faculdade Redentor). Email: jr_marcondesfreitas@yahoo.com

2 Biólogo (Doutorando em Ciências pelo Instituto de pesquisas energéticas e nucleares/USP). Email: márcio_araujo@usp.br (autor correspondente).

USE OF PROPHYLACTIC ANTICONVULSANTS IN SUBARACHNOID HEMORRHAGE: IS THERE A PATTERN?

ABSTRACT

Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is considered an important cause of death and neurological sequelae. The mortality rate of this disease can reach 50% in the first two months after brain aneurysm bleeding. Despite scientific advances, the outcome of treatment has not changed in recent years. Anticonvulsant drugs are routinely used for prophylactic treatment in patients suffering from SAH. According to the research, administering anticonvulsants before surgery in low-risk patients, in the short term, because their continuous use has side effects, demonstrates effectiveness. However, there is not enough evidence to justify its use in the primary and secondary prevention of seizures after subarachnoid hemorrhage. The pathophysiological heterogeneity of patients affected by SAH, the absence of satisfactory pharmacokinetic investigations to assess optimal doses, and the timing of administration reinforce the need for further studies to design a preclinical therapeutic model.

KEYWORDS: Subarachnoid hemorrhage; Encephalic aneurysm; Anticonvulsants; Treatment.

USO DE ANTICONVULSIVANTES PROFILÁCTICOS EM LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA: ¿HAY UM PATRÓN?

RESUMEN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática se considera una causa importante de muerte y secuelas neurológicas. La tasa de mortalidad de esta enfermedad puede llegar al 50% en los primeros dos meses después del sangrado del aneurisma cerebral. A pesar de los avances científicos, el resultado del tratamiento no ha cambiado en los últimos años. Los fármacos anticonvulsivos se utilizan habitualmente para el tratamiento profiláctico en pacientes que padecen HSA. Según la investigación, la administración de anticonvulsivantes antes de la cirugía en pacientes de bajo riesgo, a corto plazo, debido a que su uso continuo tiene efectos secundarios, demuestra efectividad. Sin embargo, no hay pruebas suficientes para justificar su uso en la prevención primaria y secundaria de las convulsiones después de una hemorragia subaracnoidea. La heterogeneidad fisiopatológica de los pacientes afectados por HSA, la ausencia de investigaciones farmacocinéticas satisfactorias para evaluar las dosis óptimas y el momento de administración refuerzan la necesidad de realizar más estudios para diseñar un modelo terapéutico preclínico.

PALABRAS-CLAVE: Hemorragia subaracnoidea; Aneurisma Cerebral; anticonvulsivos; Tratamiento.

INTRODUÇÃO

As hemorragias intracranianas ou acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos (AVCHs) apresentam-se de duas formas: hemorragia intracerebral e hemorragia subaracnóide. A hemorragia intracerebral, ou seja, aquela que ocorre dentro do parênquima cerebral e que correspondem 10% a 15% de todos os acidentes vasculares cerebrais. O termo AVCH hipertensivo é bastante difundido, visto que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o principal fator de risco para essa doença. Trata-se de uma doença grave, com mortalidade em 30 dias variando entre 35% e 52%, e menos de um terço do total dos pacientes chega a apresentar uma recuperação funcional adequada a longo prazo (Branco, 2008).

A Hemorragia subaracnóide (HSA) aneurismática é um evento clínico grave que se caracteriza por ruptura e sangramento abrupto, ficando o sangue geralmente limitado ao espaço do líquido cefalorraquidiano (LCR), compreendido entre as membranas pia-máter e aracnóide (Pulsinelli, 2001). Sendo esta responsável por mais de 50% dos casos, é também motivo de alta morbidade e mortalidade (Weir & Findlay, 1995).

A taxa de mortalidade nos indivíduos com HSA alcança os 40%, sendo esta responsável por 5% de todos os eventos de disfunção neurológica em que a manifestação inicial se caracteriza por quadro clínico de início súbito. A evolução dos pacientes com HSA apresenta uma significativa taxa de morbidade, a qual atinge 40 a 50% dos pacientes que sobrevivem à crise inicial (Burgos & Diaz, 2002).

Fatores relacionados a idade, hipertensão, complicações intra e pós-operatórias, tempo cirúrgico e métodos cirúrgicos afetam o prognóstico da hemorragia subaracnóidea aneurismática (GE *et al.*, 2021). A idade média de ocorrência da hemorragia subaracnóide varia de 50 a 52,6 anos, e a mortalidade nos indivíduos com mais de 60 anos é de 48%, enquanto que em indivíduos mais jovens a taxa é de 19% (Kloster, 1997). De acordo com estudo realizado por Ostbye *et al.* (1997) as taxas de HSA são mais altas para mulheres do que para homens em todas as idades, sendo 11,2 por 100.000 mulheres e de 8,0 por 100.000 homens (proporção de 3:2).

Quanto à etiologia, os aneurismas podem ser idiopáticos (congenitos), ateroscleróticos ou hipertensivos, embólicos, infecciosos, traumáticos e associados com outras condições clínicas (Greenberg, 2003).

O uso moderado a grandes quantidades de álcool pode aumentar em 4 vezes o risco da pessoa ter HSA (Donahue *et al.*, 1986), porém o tabagismo é o único fator de risco identificado, calcula-se que a chance de ter uma HSA aneurismática é aproximadamente 3 a 10 vezes maior entre fumantes do que entre não-fumantes. O risco aumenta com o número de cigarros fumados, e pacientes que continuam fumando depois de uma HSA inicial podem apresentar risco especialmente mais elevado para o desenvolvimento de um novo aneurisma. A maneira pela qual o cigarro afeta o desenvolvimento de aneurismas ainda é obscura. Uma entre as várias hipóteses propostas é de que o cigarro parece diminuir a efetividade da 1-antitripsina, o inibidor principal de enzimas proteolíticas, como a elastase. O desequilíbrio entre proteases e antiproteases, em fumantes, pode resultar na

degradação de uma variedade de tecidos conjuntivos, inclusive o endotélio arterial. Assim, o cigarro afeta cada etapa na cascata de eventos que conduzem a HSA desde o estresse hemodinâmico e disfunção endotelial até a fragilidade da parede do aneurisma e sua rotura.

Em defesa dessa hipótese está a observação de que pacientes com uma deficiência geneticamente determinada de 1 - antitripsina também podem apresentar risco aumentado de desenvolvimento de aneurisma intracraniano (Kurth *et al.*, 2003, Chalouhi *et al.*, 2012).

A cessação do hábito de fumar proporciona uma redução de 18% dos acidentes vasculares cerebrais dentro de 2 anos e de 20% entre 2 e 4 anos (Turcato *et al.*, 2006).

O risco de HSA parece ser 6,5 vezes maior em pacientes que fazem uso de contraceptivo oral hormonal (ACO) em comparação com pacientes da mesma idade que não fazem uso. Para as mulheres que fazem uso de tal medicamento e que são fumantes, o risco de HSA é 22 vezes maior do que naquelas que não fumam e não usam ACO (Petitti & Wingerd, 1978).

Do total de pacientes que sofrem hemorragia subaracnóide, apenas um terço volta a sua vida normal. Dentre as sequelas, o paciente pode ficar com distúrbios motores, de cognição e de comportamento (Mocco *et al.*, 2004). Estudos confirmam que de 30% a 55% dos pacientes, acometidos de HSA e posterior tratamento, apresentam déficits severos ou pelo menos marcantes em uma ou mais funções do domínio cognitivo (Ogden *et al.*, 1993). O sucesso do tratamento dos pacientes com aneurisma intracraniano depende do diagnóstico correto, da obliteração completa e definitiva do aneurisma e do manuseio adequado das complicações clínicas que se sucedem à hemorragia subaracnóide (Ribas, 2005).

A sintomatologia típica da HSA é uma cefaleia de início súbito, muitas vezes acompanhada de vômitos e perda de consciência transitória e geralmente está associada a esforço físico ou a distúrbio emocional (fatores que elevam a pressão arterial). Eventualmente o quadro pode iniciar-se por crises epilépticas focais ou generalizadas. Ao exame físico geralmente o paciente queixa-se de cefaléia, encontram-se sinais de irritação meníngea, principalmente rigidez de nuca, sinais neurológicos gerais como alterações do nível de consciência de grau variável (desde estado de alerta até coma profundo), e sinais neurológicos focais, comprometimento de nervos cranianos, paresias, afasia, etc.). A presença de sinais neurológicos focais geralmente é devida à isquemia em território cerebral localizado ou à presença de um hematoma intraparenquimatoso associado (Colli, 2000).

O diagnóstico da HSA aneurismática pode ser confirmado por exames complementares como a tomografia computadorizada sem contraste, em que a presença de HSA é detectada com o aparecimento de área hiperdensa, revelando extravasamento de sangue na cisterna basal (Cancela, 2008). Após a confirmação da hemorragia pela tomografia, deve ser realizada a angiografia convencional, que é considerada o padrão ouro para detectar as dilatações de artérias cerebrais (aneurismas saculares), sendo o exame mais adequado para diagnosticar as causas da hemorragia subaracnoide não traumática (Sakas *et al.*, 1995).

Já o prognóstico da HSA depende de vários fatores como o volume inicial do sangue no espaço subaracnóide, a presença de um novo sangramento e outras complicações neurológicas como isquemia cerebral retardada, a hidrocefalia e o vasoespasma cerebral (Flores & Napoles, 2016). Segundo Martins *et al.* (2012) o que possibilita um manejo mais adequado é a aplicação de escalas de prognóstico aos doentes, dentre elas, destaca-se a graduação clínica de Hunt-Hess (Quadro: 1 -

que objetiva avaliar o grau de comprometimento clínico do paciente com hemorragia meníngea na admissão hospitalar, sendo que quanto maior a graduação, maior o acometimento clínico do doente), a graduação tomográfica de Fisher (Quadro: 2 - que tem como finalidade quantificar a presença de sangue no espaço subaracnóideo por meio da tomografia computadorizada (TC) de crânio; quanto maior a graduação, maior a quantidade de sangue vista na TC de crânio) e o Índice de Independência de Bartel (que visa mensurar o grau de independência do paciente após o evento hemorrágico – quanto maior a pontuação, maior o grau de independência do paciente na realização das atividades diárias).

Quadro 1: Classificação de Hunt-Hess para pacientes com HSA.

Grau	Manifestações Clínicas
I	Assintomático, Cefaléia/ Rigidez Nucal Leve
II	Cefaléia Moderada, Rigidez Nucal Franca
III	Sonolência, Confusão Mental, Déficit Neurológico
IV	Coma, Déficit Neurológico Grave, Extensão à Dor
V	Coma Arreativo / Extensão à Dor, Alterações dos Sinais Vitais.

Fonte: Adaptado de Colli, 2000.

Quadro 2: Escala de Fisher.

Grau	Tomográfica Computadorizada	Vasoespasm
I	Ausência de Sangue	Raro
II	Camadas Difusas e Finas (< 1mm)	Pouco Frequente
III	Coágulos Localizados/ Camadas Difusas > 1mm	96%
IV	Predomínio de Coágulos Intracerebrais/ Ventriculares	Raro

Fonte: Adaptado de Colli, 2000.

Convulsões e epilepsia são complicações bem reconhecidas após na HSA e podem ocorrer em diferentes momentos (Bederson, 1997):

- a. Crises de "início" ocorrem na época da hemorragia inicial;
- b. Convulsões precoces ocorrem durante as primeiras duas semanas de recuperação após HSA ou cirurgia;
- c. Convulsões "tardias" ocorrem após as duas primeiras semanas de recuperação pós-HAS ou após a cirurgia.

O manejo clínico dos doentes com HSA visa à prevenção do ressangramento e déficit neurológico isquêmico tardio (vasoespasm cerebral). Para tal são recomendadas algumas medidas para se evitar complicações: dieta adequada, repouso no leito, controle hidroeletrólítico rigoroso, analgesia e sedação sempre que necessário controle da pressão arterial, pois reduções drásticas causam complicações isquêmicas. Podem-se indicar hipotensores quando houver evidência de lesões de órgãos alvo ou quando a pressão arterial média estiver acima de 125mmHg (Barker & Ogilvy, 1996).

Monitorização hemodinâmica invasiva (cateter de Swan-Ganz) é especialmente recomendada em pacientes com história de doença cardiovascular prévia e nos pacientes com evidência clínica ou ecocardiográfica de disfunção ventricular esquerda. A terapia anticonvulsivante profilática pode ser empregada por curto período; a droga habitualmente escolhida é a fenitoína que se mostra eficaz em adultos (Tanaka *et al.*, 2021). Nos pacientes que desenvolvem sintomas clínicos de vasoespasm cerebral (déficit neurológico isquêmico tardio), nos quais o aneurisma já esteja clipado ou ocluído, recomenda-se a utilização da terapia hiperdinâmica, também conhecida como terapia dos 3 Hs (hemodiluição, hipertensão e hipervolemia) (Mayberg *et al.*, 1994). A hipervolemia é efetuada com plasma, soluções coloidais e soluções salinas e a hemodiluição através da retirada de sangue e reposição com soluções salinas. A hipertensão arterial sistêmica é obtida com a infusão de aminas vasopressoras. A hemodiluição visa a redução do atrito do sangue na parede vascular, facilitando a sua passagem por vasos finos (Colli, 2000).

PROFILAXIA DOS ANTICONVULSIVANTES

Os anticonvulsivantes são utilizados, antes da realização cirúrgica, de forma profilática, devido à hemorragia subaracnóide através de uma avaliação clínica. As 2 primeiras semanas após a HSA são o período de pico para morbidade e mortalidade devido à lesão da hemorragia inicial, vasoespasm, isquemia cerebral e ressangramento. O vasoespasm cerebral ocorre em 70% dos pacientes após o aneurisma da HSA e leva à isquemia cerebral sintomática que por sua vez ocorre em 30% dos pacientes entre os dias 4 e 10 após o sangramento do aneurisma (Grasso *et al.*, 2017).

O uso de drogas anticonvulsivante em curto prazo é uma prática padrão na prevenção de crises convulsivas e epiléticas, que podem causar lesão cerebral hipóxica ou subsequente supressão do campo elétrico, possivelmente retardando a recuperação ou influenciando negativamente o curso natural da doença. No entanto, esses medicamentos apresentam efeitos colaterais, incluindo deficiências comportamentais e cognitivas (Meador *et al.*, 1993). Portanto, diretrizes mais sofisticadas para o tratamento ou prevenção de convulsões devido à HSA são necessárias.

A American Heart Association elaborou um padrão de classificação de evidências (Quadro 3). Essas recomendações pretendem resumir as melhores evidências disponíveis para o tratamento de pacientes com HSA e identificar áreas de pesquisas futuras. Embora estudos randomizados não estejam disponíveis, pode haver um consenso clínico muito claro de que um teste é útil ou eficaz. Vale ressaltar que os tratamentos para pacientes específicos precisam ser individualizados (Connolly Junior *et al.*, 2012).

Um estudo realizado por Yoon *et al.* (2015) avaliou os efeitos das drogas antiepiléticas profiláticas em 84 pacientes com um bom grau clínico que sofrem de hemorragia subaracnóide aneurismática. Os pacientes foram divididos em dois grupos: 44 utilizando dose diária de 1000 mg de levetiracetam ou 900 mg de ácido valpróico durante 6 meses; e 40 sem a utilização (grupo controle). Independentemente da utilização, os episódios convulsivos não foram observados durante o estudo. Após seis meses, no entanto, o grupo controle demonstrou resultados favoráveis, o que sugere a descontinuação da prática atual de uso de anticonvulsivantes profilático em pacientes com um bom grau clínico.

Quadro 3: Aplicando Classe de recomendações e nível de evidência a estratégias clínicas, Intervenções, tratamentos ou testes diagnósticos no atendimento ao paciente.

TAMANHO DO EFEITO DE TRATAMENTO

	CLASSE I Benefício >>> Risco Procedimento / Tratamento DEVE SER REALIZADO / ADMINISTRADO	CLASSE IIa Benefício >> Risco Estudos adicionais com objetivos focados necessários É razoável executar o procedimento / administrar o tratamento	CLASSE IIb Benefício ≥ Risco Estudos adicionais com objetivos amplos necessários, dados adicionais de registro seriam úteis Procedimento / Tratamento TALVEZ SEJA CONSIDERADO	CLASSE III Sem benefício ou dano de CLASSE III	
				Procedimento/ teste	Tratamento
				COR III: Nenhum benefício	Nenhum benefício comprovado
				COR III: Dano	Custo adicional com/ou benefício ou prejudicial Nocivo para o paciente
Estimativa de certeza (precisão) do efeito do tratamento	Nível A Múltiplas populações avaliadas * Dados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou meta-análises	Recomendação que procedimento ou tratamento é útil / efetivo Evidência suficiente de múltiplos estudos randomizados ou meta- análises	Recomendação a favor do tratamento ou procedimento ser útil / eficaz Algumas evidências conflitantes de múltiplos estudos randomizados ou metanálises	Recomendações / eficácia da recomendação menos bem estabelecida Maior evidência conflitante de múltiplos estudos randomizados ou meta- análises	Recomendação de que procedimento ou tratamento não é útil / efetivo e pode ser prejudicial Evidência suficiente de múltiplos estudos randomizados ou meta-análises
	Nível B Populações limitadas avaliadas * Dados derivados de um único ensaio randomizado ou estudos não randomizados	Recomendação que procedimento ou tratamento é útil / efetivo Evidências de um único estudo randomizado ou estudos não randomizados	Recomendação a favor do tratamento ou procedimento ser útil / eficaz Algumas evidências conflitantes de estudos randomizados sigle ou estudos não randomizados	Recomendações / eficácia da recomendação menos bem estabelecida Maior evidência conflitante de um único estudo randomizado ou estudos não randomizados	Recomendação de que o procedimento ou tratamento não é útil / eficaz e pode ser prejudicial Evidências de um único estudo randomizado ou estudos não randomizados
	Nível C populações muito limitadas avaliadas * Apenas opinião consensual de especialista, estudos de caso ou padrão de atendimento	Recomendação de que procedimento ou tratamento é útil / eficaz Apenas opinião de especialista, estudos de caso ou padrão de atendimento	Recomendação a favor do tratamento ou procedimento ser útil / eficaz Apenas opiniões divergentes de especialistas, estudos de caso ou padrão de atendimento	Uso / eficácia da recomendação menos bem estabelecida Apenas opiniões divergentes de especialistas, estudos de caso ou padrão de atendimento	Recomendação de que o procedimento ou tratamento não é útil / eficaz e pode ser prejudicial Apenas opinião de especialista, estudos de caso ou padrão de atendimento
Frases sugeridas para escrever recomendações	Devemos é recomendado é indicado é útil / eficaz / benéfico	é razoável pode ser útil / eficaz / benéfico é provavelmente recomendado ou indicado	pode / pode ser considerado pode / pode ser razoável útil / eficácia é desconhecido / pouco claro / incerto ou não bem estabelecido	Não é recomendado não é indicado não deve ser executado / administrado / outro não é útil / benéfico / eficaz	potencialmente prejudicial causa dano associar-se ao excesso de morbidade / mortalidade não deve ser executado / administrado / outro
Comparativo frases efetivas	tratamento / estratégia A é recomendado / indicado em preferência ao tratamento B O tratamento A deve ser escolhido sobre o tratamento B	tratamento / estratégia A é recomendado / indicado em preferência ao tratamento B É um tratamento razoável A para escolher sobre o tratamento B			

Fonte: Adaptado de Connolly Junior *et al.*, (2012)

De acordo com Connolly Junior *et al.* (2012), o uso de anticonvulsivantes profiláticos pode ser considerado para pacientes com fatores de risco conhecidos para convulsão, um dos quais é de baixo grau clínico (grau 4 ou 5 de Hunt-Hess) na apresentação inicial. Ao contrário de HSA com um bom grau clínico (grau 1, 2 ou 3 de HH) que apresentam relativamente um risco menor de desenvolver convulsões devido à ruptura do aneurisma.

Fármacos como carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenitoína, topiramato, valproato, zonisamida e nimodipina (este o mais utilizado), que bloqueiam canais de sódio ou canais de cálcio de alta voltagem, através da membrana neuronal, são importantes no tratamento de crises parciais e tônico-clônicas generalizadas (Silva & Cabral, 2008; Bhering *et al.*, 2021).

Temkim *et al.* (1990) publicaram estudo elaborado com 404 pacientes avaliando o efeito da fenitoína sobre convulsões pós traumáticas precoces e tardias. Houve uma redução na incidência de convulsões precoces, variando de 14,2% no grupo não tratado com fenitoína para 3,6% no grupo tratado. Não houve redução de convulsões tardias pós traumatismo crânio-encefálico no grupo tratado, assim como não se alterou a taxa de mortalidade no tratado com fenitoína comparado com o grupo placebo. Essa droga demonstrou um efeito benéfico, durante a primeira semana após o trauma, portanto sua utilização não deve extrapolar os 7 dias.

A fenitoína é capaz de reduzir o dano celular em experimentos *in vitro* com animais submetidos à hipóxia, assim como em humanos. Porém o uso profilático não deve ser rotina após procedimento neurocirúrgico pelo risco de efeitos adversos da terapêutica antiepiléptica (comprometimento da cognição e da motricidade, alterações hematológicas e bioquímicas, redução das funções hepáticas e óbito) por isso se tem considerado que as drogas antiepilépticas apresentam um efeito terapêutico limitado (Oliveros-Juste *et al.*, 2002).

Outro medicamento a ser citado é a utilização da nimodipina oral na prevenção ou tratamento de eventos isquêmicos tardios após hemorragia subaracnóide consequente a aneurisma. A maioria dos relatos confirma que a incidência de déficits neurológicos graves é reduzida, apesar das evidências sugerirem que há pouco efeito na incidência e gravidade do vasoespasmio angiográfico. Os efeitos anti-isquêmicos da nimodipina e da nicardipina podem ocorrer pela inibição da entrada de cálcio nas células musculares lisas e liberação de substâncias vasoativas das plaquetas e células endoteliais. Além disso, os antagonistas do cálcio podem favorecer o desenvolvimento da circulação colateral. A nimodipina, administrada por via oral na dose de 60 mg a cada 4 horas e mantida por 3 semanas, geralmente é bem tolerada, mesmo que seu uso possa estar associado à hipotensão sistêmica, especialmente quando administrada por via intravenosa (Pickard *et al.*, 1990).

Na literatura ainda é possível evidenciar alguns estudos clínicos randomizados com diversos modelos terapêuticos para o tratamento de HSA. Para Hop *et al.* (2000) a administração de ácido acetilsalicílico durante 4 meses não demonstrou melhora em pacientes pós operatório, contudo, recomenda-se que esta seja prescrita para todo paciente com doença cerebrovascular isquêmica, sem contra-indicação absoluta, visando à prevenção secundária (Moreira, 2000).

Em um ensaio clínico realizado por Veyna *et al.* (2002) com 40 pacientes, média de idade de 46 e 51 anos, utilizando tratamento intravenoso de magnésio por 10 dias obtiveram um efeito neuroprotetor com menos vasoespasmio cerebral. Resultado similar ao obtido por Soliman e Zohry (2019) que avaliaram 90 pacientes por 21 dias.

Segundo Moro *et al.* (2003), ao estudar um grupo de 28 pacientes com HSA pós cirurgia observou que houve um melhor equilíbrio na taxa de sódio quando administrado hidrocortisona comparado com o grupo controle, atenuando a natriurese.

A terapia com GDC (Molas destacáveis de Guglielmi) foi avaliada por Molyneux *et al.* (2005) em 2143 pacientes com aneurismas intracranianos e demonstrou menos mortalidade e epilepsia, contudo, houve observações de ressangramento. Sendo que uma das principais complicações associadas à HSA é o ressangramento, presente em 20% dos pacientes nos primeiros sete dias, sendo maior parte nas primeiras 24h, e o vasoespamo que corresponde de 20-30% dos casos e o período de ocorrência é entre o 3º e 14º dia do evento, podendo provocar isquemia e infarto cerebral, seu diagnóstico é através do Doppler transcraniano (Rufino *et al.*, 2020).

Na Avaliação neuropsicológica Anderson *et al.* (2006) utilizaram o método de hipotermia em 1001 pacientes e não observaram nenhum benefício durante os 3 meses de pesquisa.

Rhoney *et al.* (2000) ao revisaram 95 prontuários de pacientes com HSA do Hospital de Detroit informam a falta de consenso devido as incertezas que norteiam esse tipo de tratamento, faltam informações sobre dosagem e duração ideal para ministrar os anticonvulsivantes profiláticos, sendo que alguns médicos recomendam o uso para todos os pacientes com HSA, outros recomendam o uso apenas para internação hospitalar, também existe os que não recomendam a utilização e os que prescrevem apenas aos pacientes com fatores de risco que predizem futuras convulsões.

Os profissionais de enfermagem são primordiais para um bom resultado da das condutas terapêuticas priorizadas para o paciente com HSA. É de fundamental importância a realização de capacitações, agregando conhecimentos para implementar os planos de cuidados, gerando um guia de ações focado nos planejamentos e medidas, com enfoque na humanização e principalmente a contínua sensibilização dos profissionais para a importância do diagnóstico precoce e o correto manejo da HSA (Oliveira *et al.*, 2021).

No Brasil, especificamente em Sergipe, Pereira *et al.* (2011) também reforçam a falta de padronização do uso de anticonvulsivantes profilático nos hospitais o que torna necessária a realização de um protocolo cabível, com o intuito de evitar erros de sub e/ou super dose, tendo os profissionais de saúde um guia prático coerente que possa diminuir a morbimortalidade desta amostra, além de diminuir os efeitos colaterais dos anticonvulsivantes, caso utilizados de maneira incorreta, comprometendo mais a qualidade de vida do paciente do que o desenvolvimento da crise convulsiva. O uso de anticonvulsivantes profiláticos e corticoterapia ainda é muito discutido e carece de estudos a respeito (Rufino *et al.*, 2020).

CONSIDERAÇÕES

Perante este contexto, o tratamento com anticonvulsivantes profiláticos demonstra eficácia em casos cujo paciente possui um quadro clínico de baixo risco. Porém não há evidências suficientes para justificar o uso rotineiro de medicação para a prevenção primária e secundária de convulsões após uma hemorragia subaracnóide.

A heterogeneidade fisiopatológica dos pacientes afetados pela HSA, a ausência de investigações farmacocinéticas satisfatórias necessárias para avaliar doses ótimas, e o momento para a administração leva as discrepâncias nos resultados avaliados.

Possivelmente, um ensaio clínico randomizado e duplo-cego comparando medicações anticonvulsivantes com placebo pode ajudar a esclarecer esta importante questão. Demais estudos

fazem-se necessários para obter uma maior compreensão da patologia que permitirá uma tradução mais eficiente de modelos pré-clínicos em avanços terapêuticos para os pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anderson, S. W.; Todd, M. M.; Hindman, B. J.; Clarke, W. R.; Torner, J. C.; Tranel, D.; Yoo, B.; Weeks, J.; Manzel, K. W.; Samra, S. (2006). Effects of intraoperative hypothermia on neuropsychological outcomes after intracranial aneurysm surgery. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 60 (5), 518-527. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.21018>.

Barker, F. G.; Ogilvy, C. S. (1996). Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *Journal of neurosurgery*, 84 (3), 405-414. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.3.0405>.

Bederson, J. B. (1997). *Subarachnoid hemorrhage: pathophysiology and management* (First edition). Editora American Association of Neurological Surgeons, 272p.

Bhering, N. B.; Silva, A. F.; Nascimento, A. E. S.; Lopes, B. H. O. S.; Ferreira, F. A.; Queiroga, V. V. (2021). Acidente Vascular Encefálico. In: Silva, A. F.; Lopes, A. G.; Godoy, J. T.; Santos, J. P. R.; Bahia, M. P. S. *Revisão em Clínica Médica*. (209-219). Rio de Janeiro: Autografia.

Branco, L. E. C. C. Hemorragias Intracranianas, 2008. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1306/hemorragias_intracranianas.htm>. Acesso em 20 de Março de 2021.

Burgos, E. R.; Diaz, R. C. (2002). Hemorragia subaracnóidea espontanea: diagnostico y tratamiento. *Univ. med.*, 43 (4), 260-265.

Cancela, D. M. G. (2008). O acidente vascular cerebral—classificação, principais consequências e reabilitação. *O portal do Psicólogo*, Portugal, p. 1-18.

Chalouhi, N.; Ali, M. S.; Jabbour, P. M. S.; Tjoumakaris, S. I.; Gonzales, L. F.; Rosenwasser, R. H.; Koch, W. J.; Dumont, A. S. (2012). Cigarette smoke and inflammation: role in cerebral aneurysm formation and rupture. *Mediators Inflamm*, p. 1-12. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/271582>.

Colli, B. O. (2000). Hemorragia subaracnóidea espontânea. In: *Tópicos de neurocirurgia para graduação*. Ribeirão Preto: HCFMRP-USP.

Connolly Junior, E. S.; Rabinstein, A. A.; Carhuapoma, J. R.; Derdeyn, C. P.; Dion, J.; Higashida, R. T.; Hoh, B. L.; Kirkiness, C. J.; Naidech, A. M.; Ogilvy, C. S.; Patel, A. B.; Thompson, B. G.; Vespa, P. (2012). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 43 (6), 1711-1737. DOI: <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>.

Donahue, R. P.; Annot, R. D.; Reed, D. M.; Yano, K. (1986). Alcohol and hemorrhagic stroke: the Honolulu Heart Program. *Jama*, 255 (17), 2311-2314. DOI: 10.1001/jama.1986.03370170075038.

Flores, J. C. H.; Napoles, R. B. (2016). Factores de mal pronóstico en pacientes com hemorragia subaracnóidea espontânea atendidos em el Hospital Universitario “Manuel Ascunce Domenéch”. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*, 6 (1), 1-8.

Ge, X. B.; Yang, Q. F.; Liu, Z. B.; Zhang, T.; Liang, C. (2021). Increased blood pressure variability predicts poor outcomes from endovascular treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 79 (9), 759-765. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-016>.

Grasso, G.; Alafaci, C.; Macfonald, R. L. (2017). Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives. *Surgical neurology international*, 8 (11), 1-10. DOI: 10.4103/2152-7806.198738.

Greenberg, M. S. (2003). *Manual de neurocirurgia*. (5ed.). Porto Alegre: Artmed, 728-73.

Hop, J. W.; Rinkel, G. J.; Angra, A.; Berkelbach van der Sprenkel, J. W.; Van Gijn, J. (2000). Randomized pilot trial of postoperative aspirin in subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 54 (4), 872-878. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.54.4.872>.

Kloster, R. (1997). Subarachnoid hemorrhage in Vestfold county. Occurrence and prognosis. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 117 (13), 1879-1882.

Kurth, T.; Kase, C. S.; Berger, K.; Schaeffner, E. S.; Buring, J. E.; Gaziano, J. M. (2003). Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke*, 34 (5), 1151-1155. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000065200.93070.32>.

Martins, P. A.; Goulart, R. N.; Marques, M. O. T.; Ghizoni, E. (2012). Hemorragia subaracnóidea aneurismática: análise da evolução dos pacientes internados em um hospital de Tubarão. *Arq. Catarin. Med*, 41 (4), 19-25.

Mayberg, M.; Batjer, H. H.; Dacey, R. Diringer, M.; Haley, E. C.; Heros, R. C.; Sternau, L.; Torner, J.; ADAMS, H. P.; Feinberg, W. Thies, W. (1994). 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. *Circulation and Stroke*, 90 (5), 2592-2605. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.25.11.2315>.

Meador, K. J.; Loring, D. W.; Abney, O. L.; Allen, M. E.; Moore, E. E.; Zamrini, E. Y.; King, D. W. (1993). Effects of carbamazepine and phenytoin on EEG and memory in healthy adults. *Epilepsia*, 34 (1), 153-157. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02389.x>.

Mocco, J.; Komotar, R. J.; Lavine, S.; Meyers, P. M.; Connolly, S.; Solomon, R. (2004). The natural history of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus*, 17 (5), 1-5. DOI: <https://doi.org/10.3171/foc.2004.17.5.3>.

Molyneux, A. J.; Kerr, R. S.; Yu, L. M.; Clarke, M.; Sneade, M.; Yarnold, J. A.; Sandercock, P. (2005). International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *The Lancet*, 366 (9488), 809-817. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67214-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67214-5).

Moreira, L. B. (2000). Paciente hipertenso pode ou deve usar Aspirina visando à prevenção de acidente vascular encefálico? *Rev Bras Hipertens*, 7 (4), 351-354.

Moro, N.; Katayama, Y.; Kojima, J.; Mori, T.; Kawamata, T. (2003). Prophylactic management of excessive natriuresis with hydrocortisone for efficient hypervolemic therapy after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 34 (12), 2807-2811. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000103744.05430.99>.

Ogden, J.; Mee, E.; Henning, M. (1993). A prospective study of impairment of cognition and memory and recovery after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 33 (4), 572-587. DOI: <https://doi.org/10.1097/00006123-199310000-00004>.

Oliveros-Juste, A.; Bertol, V.; Oliveros-Cid, A. (2002). Tratamiento preventivo-profilático de la epilepsia postraumática. *Rev Neurol.*, 34 (5), 448-459.

Oliveira, M. C.S.; Lourenço, B. S.; Silva, J. R. L.; Silva, E. A. R.; Botelho, A. C.; Silva, M. C. M. P.; Santos, J. G. (2021). A hemorragia subaracnóide e as condutas do enfermeiro de alta complexidade. *Revista CPAQV-Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida-CPAQV Journal*, 13 (2), 1-7. DOI: 10.36692/v13n2-14R.

Ostbye, T.; Levy, A. R.; Mayo, N.E. (1997). Hospitalization and case-fatality rates for subarachnoid hemorrhage in Canada from 1982 through 1991: the Canadian Collaborative Study Group of Stroke Hospitalizations. *Stroke*, 28 (4), 793-798. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.4.793>.

Pereira, C. U.; Alemeida, A. M. G.; Dantas, R. N. (2011). Uso de anticonvulsivantes profiláticos no traumatismocranioencefálico severo: existe uma padronização? *J. bras. neurocir*, 22 (4), 157-163. DOI: <https://doi.org/10.22290/jbnc.v22i4.1037>.

Petitti, D. B.; Wingerd, J. (1978). Use of oral contraceptives, cigarette smoking, and the risk of subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*, 312 (8083), 234-236. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)91745-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)91745-2).

Pickard, J. D.; Murray, G. D.; Illingworth, R.; Shaw, M. D.; Teasdale, G. M.; Foy, P. M. (1990). Oral nimodipine and cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *The British journal of clinical practice*, 44 (2), 66-67.

Pulsinelli, W. A. (2001). Doenças vasculares cerebrais-princípios. In: Goldman, L.; Bennett, J. C. *Cecil: tratado de medicina interna*. 21 ed. (2352-2359) Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Rhoney, D. H.; Tipps, L. B.; Murry, K. R.; Basham, M. C.; Michael, D. B.; Coplin, W. M. (2000). Anticonvulsant prophylaxis and timing of seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 55 (2), 258-265. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.55.2.258>.

Ribas, G. C. (2005). Aneurismas Intracranianos e Hemorragia meníngea. *SONESP - Sociedade de Neurocirurgia do Estado de São Paulo*, 7 (2), 1-32.

Rufino, E. P. L.; Aquino, P. L. R.; Loureiro, L. M. S.; Lira Filho, H. T.; Neto, T. M.; Melo Alves, M. M.; Gomes, E. S. R. C.; Costa, L. C. R. O.; Farias, M. A. O.; Nunes, L. M. B. (2020). Ruptura de aneurisma intracraniano tratado com oclusão cirúrgica e craniectomia descompressiva: relato de

caso. *Jornal Memorial da Medicina*, 2 (1), 15-19. DOI: <https://doi.org/10.37085/jmmv2.n1.2020.pp.15-19>.

Sakas, D. E.; Dias, L. S.; Beale, D. (1995). Subarachnoid haemorrhage presenting as head injury. *BMJ*, 310 (6988), 1186-1187. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6988.1186>.

Silva, A. V.; Cabral, F. R. (2008). Ictogênese, epileptogênese e mecanismo de ação das drogas na profilaxia e tratamento da epilepsia. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 14 (suppl. 2), 39-45.

Soliman, R.; Zohry, G. (2019). Efeitos do sulfato de magnésio e da milrinona sobre o vasoespasm cerebral após hemorragia subaracnoidea por aneurisma: estudo randômico. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 69 (1), 64-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2018.09.004>.

Tanaka, A. K. S. R.; Brum, B. N.; Galvan, C.; Kaiser, D. E.; Santo, D. M. N. E.; Matzenbacher, L. P. S.; Paczek, R. S. (2021). *Manual de orientações sobre cuidados de Enfermagem com pacientes em uso de Derivação Ventricular Externa e Monitorização da Pressão Intracraniana*. Porto Alegre: UFRGS, 26p.

Temkim, N. R.; Dikmen, S. S.; Wilensky, A. J.; Keihm, J.; Chabal, S.; Winn, H. R. (1990). A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *New England Journal of Medicine*, 323 (8), 497-502. DOI: 10.1056/NEJM199008233230801.

Turcato, C.; Pereira, S. W.; Ghizoni, M. F. (2006). Hemorragia subaracnoide. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, 35 (2), 1806-4280.

Veyna, R. S.; Seyfried, D.; Burke, D. G.; Zimmerman, C.; Mlynarek, M.; Nichols, V.; Marroco, A.; Thomas, A. J.; Mitsias, P. D.; Malik, G. M. (2002). Magnesium sulfate therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 96 (3), 510-514. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.3.0510>.

Weir, B. Findlay, M. (1995). Subarachnoid hemorrhage. In: Carter, L. P.; Spetzler, R.; Hamilton, M. G. *Neurovascular Surgery* (557-581) McGraw-Hill, Inc. New York.

Yoon, S. J.; Joo, J. Y.; Kim, Y. B.; Hong, C. K.; Chung, J. (2015). Effects of prophylactic antiepileptic drugs on clinical outcomes in patients with a good clinical grade suffering from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of cerebrovascular and endovascular neurosurgery*, 17 (3), 166-172, 2015. DOI: <https://doi.org/10.7461/jcen.2015.17.3.166>.