UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

LUIZ FERNANDO RODRIGUES DE OLIVEIRA

**Preditores de desfecho em pacientes com infarto maligno do
território da artéria cerebral média submetidos à craniectomia
descompressiva**

Ribeirão Preto

2019

LUIZ FERNANDO RODRIGUES DE OLIVEIRA

Preditores de desfecho em pacientes com infarto maligno do território da
artéria cerebral média submetidos à craniectomia descompressiva

Dissertação apresentada ao
Departamento de Neurociências e
Ciências do Comportamento, da
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto,
da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Mestre no programa
de Mestrado Profissional em Neurologia e
Neurociências Clínicas

Área de concentração: Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Octávio Marques
Pontes-Neto

Ribeirão Preto

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Oliveira, Luiz Fernando Rodrigues de Oliveira

Preditores de desfecho em pacientes com infarto maligno do território da artéria cerebral média submetidos à craniectomia descompressiva. Ribeirão Preto, 2019.

78p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurociências

Orientador: Pontes Neto, Octavio Marques.

Palavras-Chave: 1. Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) 2. Infarto extenso 3. Infarto maligno 4. Craniectomia descompressiva

Nome: OLIVEIRA, Luiz Fernando Rodrigues de

Título: Preditores de desfecho em pacientes com infarto maligno do território da artéria cerebral média submetidos à craniectomia descompressiva

Dissertação apresentada ao
Departamento de Neurociências e
Ciências do Comportamento, da
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto,
da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Mestre no Programa
de Mestrado Profissional em Neurologia e
Neurociências Clínicas

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

*Aos meus amados pais, Luiz e Rozeli,
que me ensinaram o caminho dos
estudos e não pouparam esforços para
que eu permanecesse nele.
À minha esposa, Gabriela, pelo incentivo
e apoio todos os dias.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Octávio Marques Pontes-Neto, pelo exemplo profissional, pela oportunidade e confiança e pelo conhecimento transmitido.

À Dra. Millene Rodrigues Camilo, pela imensurável ajuda em todas as etapas desse projeto, pelo apoio e tantos ensinamentos.

À colega neurologista Luisa Franciscatto, parceira nessa jornada e companheira no *fellowship*.

Aos assistentes e residentes da neurologia da Unidade de Emergência pelo atendimento prestado com profissionalismo e competência, permitindo que este e muitos outros trabalhos sejam possíveis e aos colegas do REAVER, pelo trabalho excepcional.

Aos funcionários e colegas da Unidade de Emergência, cuja importância do trabalho no cuidado do hospital e dos nossos pacientes são inestimáveis.

Aos docentes, assistentes e colegas da Radiologia Intervencionista, pelo aprendizado e companheirismo diário.

Aos chefes, preceptores, funcionários e colegas do Hospital Santa Marcelina, minha primeira casa na Neurologia, de onde carrego aprendizados e amizades para vida toda.

Aos profissionais e apoiadores do Instituto Bom Aluno de Londrina, pela grande oportunidade e apoio que me permitiu sonhar e alcançar mais alto.

Aos meus pais, Luiz e Rozeli, minha base e porto seguro, e às minhas irmãs Joziane, Jessica e Nayara, minhas primeiras torcedoras, minhas maiores parceiras. A distância e a saudade são grandes, mas o amor é infinito.

Finalmente, a minha esposa Gabriela, minha maior incentivadora, companheira de vida e de desafios. Seu amor e carinho me fortalece e nossos sonhos juntos nos levam mais longe.

À todos, meus sinceros agradecimentos!

RESUMO

OLIVEIRA, L. F. R. **Preditores de desfecho em pacientes com infarto maligno do território da artéria cerebral média submetidos à craniectomia descompressiva.** 2019. 78p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

INTRODUÇÃO: O acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico é importante causa de mortalidade em todo o mundo. Os infartos malignos do território da artéria cerebral média (IMACM) apresentam mortalidade de até 80% quando tratados clinicamente. Nesse contexto, a craniectomia descompressiva (CD) é uma medida salvadora, mas às custas de elevada morbidade entre os sobreviventes. **OBJETIVOS:** Avaliar os desfechos dos pacientes com IMACM submetidos a CD e seus preditores e descrever as características da população submetida a CD em um hospital universitário brasileiro. **MÉTODOS:** A partir de um banco de dados prospectivo, foram identificados todos os pacientes submetidos a CD devido IMACM no período de janeiro de 2014 e dezembro de 2017. Suas características demográficas e as relacionadas ao atendimento hospitalar, ao manejo agudo do AVCI e a todo o período de internação foram retrospectivamente avaliados e correlacionados por análise univariada e multivariada com os desfechos de mortalidade intra-hospitalar e ao final do período de seguimento e incapacidade funcional ao final do período de seguimento, dicotomizada em escore de Rankin modificado (mRS) > 3 e > 4 . **RESULTADOS:** 53 pacientes foram incluídos. Homens corresponderam a 64,2%. A idade média foi de $54,6 \pm 11,6$ anos, sendo 64,2% menores de 60 anos. O hemisfério dominante foi o acometido em 39,6%. Os pacientes foram submetidos a CD após uma média de 36 ± 17 horas do início dos sintomas. A mortalidade intra-hospitalar foi de 30,2%. Entre os sobreviventes, a mediana do tempo de internação foi 31 [18,5-42,5] dias. Ao final do período de seguimento, 39,6% dos pacientes tinham morrido, 13,2% apresentavam mRS 5, 26,4% apresentavam mRS 4, 11,4%, mRS 3 e 9,4%, mRS 2. Idade maior que 60 anos (OR 6,05; IC 95% 1,30-28,13; p 0,022), maior NIHSS (do inglês, *National Institute of Health Stroke Scale*) (OR 1,21; IC 95% 1,04-1,41; p 0,012) e AVC prévio (OR 14,85; IC 95% 1,13-195,56; p 0,04) foram preditores independentes do desfecho primário, mRS 5-6. Idade (OR 1,1; IC 95% 1,01-1,21; p 0,038) e maior NIHSS (OR 1,25 (1,09-1,67; p 0,006) foram preditores independentes de mRS 4-6 ao final do seguimento, enquanto trombólise endovenosa (OR 0,08; IC 95% 0,01-0,69; 0,021) foi protetor. Maior NIHSS (OR 2,00; IC 95% 1,07-3,78/ p 0,03) e desvio da linha média (OR 1,45; IC 95% 1,05-2,00; p 0,022) foram preditores de óbito ao final do seguimento. Para mortalidade intra-hospitalar dois modelos de regressão logística foram avaliados e foram identificados os seguintes preditores: NIHSS da admissão (OR 1,27; IC 95% 1,05-1,53; p 0,013) e envolvimento da cerebral anterior (OR 5,45; IC 1,06-28,15; p 0,043) e NIHSS da admissão (OR 1,34; IC 95% 1,06-1,69; p 0,015), crises epiléticas (OR 14,45. IC 95% 1,30-159,72; p 0,029) e desvio da linha média (OR 1,53; IC 95% 1,15-2,03; p 0,003). **CONCLUSÕES:** NIHSS da admissão, idade, AVC prévio, ocorrência de crises epiléticas, desvio da linha média e envolvimento pré-operatório do território da artéria cerebral anterior são preditores de pior desfecho funcional e mortalidade, enquanto trombólise endovenosa é fator protetor para mRS > 3 .

Palavras-chave: 1. Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) 2. Infarto
extenso 3. Infarto maligno 4. Craniectomia descompressiva

ABSTRACT

OLIVEIRA, L. F. R. **Outcome predictors for patients with malignant infarction of middle cerebral artery territory treated with decompressive craniectomy.** 2019. 78p. Thesis (MS) – Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

BACKGROUND: Ischemic stroke are important cause of death in the world. The malignant infarction of middle cerebral artery territory (MIMCA) has mortality as high as 80% when clinically treated. In this setting, decompressive craniectomy (DC) is a life-saving measure, in spite of high morbidity among survivors. **OBJECTIVES:** To evaluate the outcomes of patients with MIMCA treated with DC and its predictors and to describe the population characteristics in a Brazilian university hospital. **METHODS:** A prospective stroke database was retrospectively evaluated, and all patients treated with DC for IMACM between January 2014 and December 2017 were included. Their demographics characteristics and those related to the hospital admission, acute stroke management and in-patient period were evaluated. Statistical analysis included descriptive, univariate and multivariate to identify independent predictors of functional outcomes, measured by modified Rankin Score (mRS) > 3 and > 4 , and death at the end of the follow-up period and during hospital stay. **RESULTS:** 53 patients were included. Men were 64,2%. The mean age was $54,6 \pm 11,6$ years, 64,2% had 60 years-old or less. The dominant hemisphere was the affected in 39,6%. The DC was performed after a mean 36 ± 17 hours from symptoms onset. The in-hospital mortality was 30,2%. Among survivors, the median hospital stay was 31 [18,5-42,5] days. At the end of follow-up, 39,6% had died, 13,2% were mRS 5, 26,4% were mRS 4, 11,4%, mRS 3 e 9,4%, mRS 2. Age of 60 years or less (OR 6,05; IC 95% 1,30-28,13; p 0,022), greater NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) (OR 1,21; IC 95% 1,04-1,41; p 0,012) and previous stroke (OR 14,85; IC 95% 1,13-195,56; p 0,04) were independent predictors of the primary outcome, mRS 5-6. Age (OR 1,1; IC 95% 1,01-1,21; p 0,038) and greater NIHSS (OR 1,25 (1,09-1,67; p 0,006) were independent predictors of mRS 4-6 at the end of follow-up. Intravenous thrombolysis (OR 0,08; IC 95% 0,01-0,69; 0,021) was protector. Greater NIHSS (OR 2,00; IC 95% 1,07-3,78/ p 0,03) e midline shift (OR 1,45; IC 95% 1,05-2,00; p 0,022) were predictors of death at the end of follow-up. To evaluate in-hospital death, two models of logistic regression were used and the following predictors were identified: NIHSS at admission (OR 1,27; IC 95% 1,05-1,53; p 0,013) and anterior cerebral artery territory infarction (OR 5,45; IC 1,06-28,15; p 0,043) and NIHSS at admission (OR 1,34; IC 95% 1,06-1,69; p 0,015), seizures (OR 14,45. IC 95% 1,30-159,72; p 0,029) and midline shift (OR 1,53; IC 95% 1,15-2,03; p 0,003). **CONCLUSIONS:** NIHSS at admission, age, previous stroke, seizures, midline shift and early concomitant infarct of anterior cerebral artery territory are predictors of worst functional outcome and death. Intravenous thrombolysis is protector to mRS > 3 .

Keywords: 1. Ischemic Stroke (IS) 2. Large infarction
3. Malignant infarction 4. Decompressive craniectomy

LISTA DE SIGLAS

ACA	Artéria Cerebral Anterior
ACI	Artéria Carótida Interna
ACM	Artéria Cerebral Média
ACP	Artéria Cerebral Posterior
ARM	Angiorressonância magnética
ASPECTS	do inglês, <i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>
ATC	Angiotomografia
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCI	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
AVCH	Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
CD	Craniectomia Descompressiva
DAC	Doença Arterial Coronariana
DALYs	do inglês, <i>Disability-Adjusted Life Year</i>
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
DWI	do inglês, <i>Diffusion Weighted Imaging</i>
ECG	Escala de Coma de Glasgow
FA	Fibrilação Atrial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
HIC	Hipertensão Intracraniana
IC	Intervalo de Confiança
IMACM	Infarto Maligno da Artéria Cerebral Média

ITU	Infecção do Trato Urinário
mRS	do inglês, <i>modified Rankin Scale</i>
NIH	do inglês, <i>National Institute of Health</i>
NIHSS	do inglês, <i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
OR	do inglês, <i>Odds Ratio</i>
PIB	Pressão Intracraniana
RM	Ressonância Magnética
RRA	Redução do Risco Absoluto
TCE	Trauma cranioencefálico
TC	Tomografia Computadorizada
REAYER	Registro de Acidente Vascular Cerebral de Ribeirão Preto
UAVC	Unidade de Acidente Vascular Cerebral
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE FIGURAS

Título	Página
Figura 1.1 Fisiopatologia do edema cerebral.....	18
Figura 1.2 Achados tomográficos do infarto maligno da ACM.....	20
Figura 1.3 Representação da craniectomia descompressiva.....	24
Figura 4.1 Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo.....	36
Figura 4.2 Frequência das complicações apresentadas durante o período de seguimento.....	40
Figura 4.3 Destino na alta hospitalar.....	41
Figura 4.4 Escores de Rankin modificado nos três momentos distintos de avaliação: na alta, após 3 meses e ao final do período de seguimento.....	42
Figura 4.5 Distribuição do escores de Rankin modificado nos três momentos distintos de avaliação no subgrupo de pacientes com idade ≤ 60 anos e tempo de cirurgia realizada em até 48 horas do início dos sintomas.....	43

LISTA DE TABELAS

Título	Página
Tabela 1.1 Estudos nacionais de pacientes com infarto maligno submetidos à craniectomia descompressiva.....	29
Tabela 4.1 Características clínicas dos pacientes incluídos no estudo.....	38
Tabela 4.2 Características da última tomografia de crânio realizada antes da craniectomia descompressiva.....	39
Tabela 4.3 Frequência de transformação hemorrágica.....	39
Tabela 4.4 Complicações apresentadas durante o período de seguimento....	40
Tabela 4.5 Distribuição do escore de Rankin modificado nos três momentos de avaliação do estudo.....	41
Tabela 4.6 Análise univariada para os preditores de desfecho desfavorável (mRS $\leq$ 4).....	46
Tabela 4.7 Análise univariada para os preditores de desfecho desfavorável (mRS $>$ 3).....	47
Tabela 4.8 Análise univariada para os preditores de óbito.....	49
Tabela 4.9 Regressão logística multivariada para os desfechos de mRS $>$ 4, mRS $>$ 3 e óbito.....	50
Tabela 4.10 Análise univariada para os preditores de óbito intra-hospitalar.....	51
Tabela 4.11 Modelos de regressão logística multivariada para os preditores de óbito intra-hospitalar.....	52

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1. Epidemiologia.....	16
1.2. Definições.....	17
1.3. Fisiopatologia.....	17
1.4. Apresentação clínica.....	18
1.5. Apresentação radiológica.....	19
1.5.1. Tomografia computadorizada radiológica.....	19
1.5.2. Ressonância magnética.....	20
1.5.3. Estudos vasculares.....	21
1.6. Modalidades terapêuticas.....	21
1.6.1. Craniectomia descompressiva.....	22
1.6.1.1. Aspectos técnicos.....	23
1.6.1.2. Complicações.....	23
1.7. Estudos randomizados e metanálises.....	25
1.8. Estudos no Brasil.....	28
2. OBJETIVOS.....	30
2.1. Objetivo primário.....	30
2.2. Objetivos secundários.....	30
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
3.1. Desenho.....	31
3.2. Amostra.....	31
3.3. Procedimentos.....	32
3.4. Dados coletados.....	32
3.5. Desfechos avaliados.....	34
3.6. Análise estatística.....	34
3.7. Considerações éticas.....	35
4. RESULTADOS.....	36
4.1. Casuística.....	36
4.2. Características gerais.....	37
4.3. Análise inferencial.....	43
4.3.1. Incapacidade grave ou morte – mRS 5-6.....	44
4.3.2. Incapacidade moderada a grave ou morte – mRS 5-6.....	44
4.3.3. Óbito.....	48
4.3.4. Óbito intra-hospitalar.....	50
5. DISCUSSÃO.....	53
5.1. Limitações.....	57
6. LIMITAÇÕES.....	57
7. CONCLUSÕES.....	58
8. REFERÊNCIAS.....	59

ANEXOS.....	65
ANEXO A – Escala de AVC do <i>National Institute of Health</i> (NIHSS).....	65
ANEXO B – Escala de Rankin modificado (mRS).....	66
ANEXO C – Resumo do trabalho aceito para o <i>European Stroke Congress</i> 2019.....	67
ANEXO D – Resumo do trabalho aceito para o Congresso Brasileiro de Neurologia 2018....	68
ANEXO C – Parecer do Comitê de Ética em pesquisa.....	76

1. INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma doença frequente, com incidência global de 13 milhões de casos em 2016, correspondendo a segunda causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo e também no Brasil (JOHNSON et al., 2019).

Em 2016, aproximadamente 260 mil pessoas tiveram um primeiro AVC no Brasil e 108 mil pessoas morreram como consequência dele (JOHNSON et al., 2019). O risco global ao longo de vida de ser acometido por AVC é de 24,9%, podendo chegar a 29,3% em países de renda média, como o Brasil, valor maior que identificado em pesquisas anteriores (ROTH et al., 2018).

Dentre os casos de AVC, destaca-se o infarto maligno da artéria cerebral média (IMACM) como causa de morbimortalidade elevada, que corresponde a aproximadamente 10% dos casos de AVC isquêmico (AVCI) supratentorial (HEINSIUS; BOGOUSSLAWSKY; VAN MELLE, 1998) e tem mortalidade de até 80% se não tratado (HACHE et al., 1996).

O manejo atual o IMACM compreende medidas de suporte de vida e prevenção de dano neurológico secundário e craniectomia descompressiva (CD) em casos selecionados. O tratamento cirúrgico mostrou-se eficaz em prevenir a mortalidade em estudos randomizados internacionais, mas às custas de elevado grau de dependência funcional.

No Brasil, apenas algumas séries de casos, grande parte da era que antecede os estudos randomizados, avaliaram o desfecho dos pacientes submetidos a CD para tratamento do infarto maligno. Faz-se necessária análise ampla sobre os fatores associados aos melhores desfechos afim de compreender melhor seu manejo e prognóstico.

1.1 EPIDEMIOLOGIA

O AVC continua sendo importante causa de morbimortalidade em todo o mundo. Dados referentes ao ano de 2016 relatam incidência de 13,7 milhões de casos novos (não considerando recorrências) globalmente, com 5,5 milhões de óbitos naquele ano, o que faz do AVC a segunda principal causa de óbito no mundo, responsável por 10% de todos os casos, atrás apenas da doença cardíaca isquêmica. Do total, 2,7 milhões de óbitos foram devido AVCI e 2,9 milhões por AVC hemorrágico (AVCH), embora este seja muito menos frequente, correspondendo a cerca de 15% dos casos (JOHNSON et al., 2019; ROTH et al., 2018).

A incapacidade decorrente do AVC é igualmente preocupante. É a segunda causa de incapacidade do mundo, medida por anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs), totalizando 116,4 milhões. Nesse indicador, o AVCH também é o principal contribuidor, com 65,5 milhões de DALYs (JOHNSON et al., 2019).

No Brasil, a incidência em 2016 foi de 258 mil casos novos, com cerca de 108 mil óbitos por AVC e 2,240 milhões de DALYs. De maneira semelhante ao observado globalmente, a incidência e a incapacidade ajustada por idade tiveram redução no período de 1990 a 2016, embora o valor absoluto de DALYs tenha aumentado no período, decorrente em grande parte do aumento e envelhecimento da população. A chance de um indivíduo de 25 anos ter um AVC ao longo da vida é de quase 20% no Brasil e 25% globalmente (ROTH et al., 2018).

Os casos de AVCI representam 85% de todos os AVC no mundo (JOHNSON et al., 2019) e 62% no Brasil (DE SANTANA et al., 2018). Destes, cerca de 10% podem ser classificados como infartos grandes do território da cerebral média, com potencial efeito expansivo e necessidade de CD (HEINSIUS; BOGOUSSLAVSKY; VAN MELLE, 1998). Nos Estados Unidos, segundo dados nacionais, no período de 2007 a 2008, a prevalência de CD correspondeu a 14,5 a cada 10000 hospitalizações por AVCI, com um total de cerca de 820 mil hospitalizações naquele período. Houve diferença significativa na taxa entre os menores de 60 anos, em que foi de 25,5 a cada 10000 hospitalizações, e maiores de 60 anos, de 3,2/10000 hospitalizações por AVCI (WALCOTT et al., 2011).

1.2 DEFINIÇÕES

O efeito expansivo causado pelo tecido cerebral infartado é conhecido há muito tempo, com relatos datados do século XIX (HEINSIUS; BOGOUSLAVSKY; VAN MELLE, 1998), mas o termo “infarto maligno” é mais recente, tendo sido inicialmente sugerido pelo neurologista alemão Werner Hacke e colaboradores em uma publicação de 1996, na qual avaliou a evolução clínica e o prognóstico de cinquenta e cinco pacientes com infarto de todo o território da artéria cerebral média e descreveu mortalidade de cerca de 80% entre os pacientes estudados (HACHE et al., 1996). A definição inicial se referia ao infarto de todo o território da cerebral média documentado por tomografia de crânio (TC) nas primeiras 48 horas de evolução.

Desde então, publicações subsequentes usaram o termo com alguma variação da definição inicial. Em diferentes situações e combinações, os seguintes achados foram utilizados para caracterizar infarto maligno: sinais e sintomas, achados tomográficos e de ressonância, evidência de deterioração neurológica e documentação do edema cerebral por exame de imagem. Em alguns casos, infarto maligno tem sido usado como sinônimo de “infarto hemisférico” (WIJDICKS et al., 2014).

1.3 FISIOPATOLOGIA

O infarto maligno ocorre no contexto de oclusão da cerebral média proximal e/ou da carótida interna distal. O insulto isquêmico primário leva a formação de edema, com resultante aumento da pressão intracraniana e dano neurológico secundário.

O edema cerebral ocorre em fases (figura 1.1): a falta de perfusão tecidual depleta os neurônios e células gliais de energia. Conforme a concentração de trifosfato de adenosina diminui, o transporte ativo de íons falha e permite influxo principalmente de sódio e, posteriormente, de água, levando a edema celular; na fase seguinte, a depleção de solutos no parênquima cerebral cria gradiente osmótico, que

por sua vez carrega íons para o espaço extracelular. Por fim, as células edemaciadas eventualmente rompem e liberam conteúdo celular no parênquima. Nessa última fase, há quebra da barreira hematoencefálica, que permite o movimento de proteínas, solutos e água para o parênquima cerebral, com piora do edema (LIEBESKIND et al., 2019). O edema do tecido infartado causa compressão de estruturas adjacentes e aumento da pressão intracraniana (PIC), com consequente prejuízo da vascularização cerebral, falha da autorregulação e piora da isquemia. A PIC crescente pode resultar em desvio de linha média, herniação transtentorial e uncal. Pode ainda haver isquemia secundária a compressão de outros vasos, como ramos das artérias cerebral anterior e posterior (WIJDICKS et al., 2014).

Figura 1.1 – Fisiopatologia do edema cerebral

Baseado em Liebeskind e colaboradores (2019). ACM: artéria cerebral média. ACI: artéria carótida interna. BHE: barreira hematoencefálica.

1.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Clinicamente, o paciente se apresenta com sintomas e sinais secundários a isquemia do território acometido, como hemiplegia e hemi-hipoestesia contralateral, desvio conjugado do olhar, afasia ou negligência, hemianopsia e rebaixamento do nível de consciência. A escala de AVC NIHSS (do inglês, *National Institute of Health*

Stroke Scale) usualmente pontua ≥ 20 no hemisfério dominante ou ≥ 15 no hemisfério não-dominante (KRIEGER et al., 1999). A progressão do efeito expansivo e herniação leva a piora dos déficits neurológicos, náuseas e vômitos, rebaixamento do nível de consciência e, mais tardiamente, alteração pupilar (KIMBERLY; SHETH, 2011).

A deterioração neurológica ocorre tipicamente dentro de cinco dias. Um terço dos pacientes deteriora nas primeiras 24 horas e na metade dos casos isso ocorre até o segundo dia. A maior parte dos óbitos por herniação cerebral ocorre no terceiro dia do ictus (QURESHI et al., 2003).

1.5 APRESENTAÇÃO RADIOLÓGICA

1.5.1 Tomografia Computadorizada

Na maioria dos casos, a TC de crânio é o primeiro exame de imagem realizado no paciente com suspeita de AVC. No exame inicial já é possível identificar marcadores precoces de isquemia, tais como perda da diferenciação corticossubcortical, perda da definição dos núcleos da base e da fita insular, seguida por apagamento dos sulcos corticais e hipoatenuação subcortical (HEISS, 2015). A presença de hipodensidade em mais de 50% do território da artéria cerebral média (ACM) mostrou sensibilidade de 61% e especificidade de 94% para evolução desfavorável, enquanto o sinal da ACM hiperdensa não se correlacionou com o desfecho (VON KUMMER et al., 1994). Vários estudos confirmaram o achado de que a hipodensidade extensa no território da ACM é um preditor robusto e, eventualmente, a única característica da TC de crânio não contrastada capaz de prever a evolução do edema e herniação (KRIEGER et al., 1999).

Figura 1.2. Achados tomográficos do infarto maligno da ACM

Tomografia de crânio admissional (A e B) evidencia sinal precoce de mais de 50% do território da cerebral média e sinal da cerebral média hiperdensa (seta). Tomografia de controle pós craniectomia descompressiva (C), com evidência de acometimento também do território da cerebral anterior.

1.5.2 Ressonância Magnética

O uso da ressonância magnética (RM) na fase aguda do AVCI também foi estudado como preditor de evolução para infarto maligno. Embora menos disponível e com maiores limitações práticas em relação a tomografia de crânio, a RM mostrou forte poder em prever evolução desfavorável. Em um estudo em que foram realizadas RM nas primeiras 6 horas do início dos sintomas de pacientes com oclusão da ACM ou carótida interna (ACI) intracraniana, o volume do DWI (do inglês, *diffusion weighted imaging*) foi o único preditor independente de piora neurológica precoce, com volume de corte de 89cm³, sensibilidade de 85,7% e especificidade de 95,7% (ARENILLAS et al., 2002). Outro estudo, multicêntrico, mostrou que o volume de corte de 82 cm³ foi capaz de prever infarto maligno com alta especificidade (98%), valor preditivo positivo (0,88) e valor preditivo negativo (0,90), mas com baixa sensibilidade (52%), talvez justificada pela precocidade do exame, realizado em 3 horas dos sintomas na média (THOMALLA et al., 2010). Quando realizado em até 14 horas do

início dos sintomas, um volume de corte de 145 cm³ predisse IMACM com sensibilidade de 100% e especificidade de 94% (OPPENHEIM et al., 2000). Esse é o mesmo valor usado como critério de inclusão no estudo DECIMAL (VAHEDI et al., 2007a).

1.5.3 Estudos Vasculares

A realização de estudos de vasos, seja por angioressonância (ARM) ou angiotomografia (ATC), traz informações essenciais para definição terapêutica na fase hiperaguda e também ajudam a identificar os pacientes com maior risco de evolução para infarto maligno.

Localizações mais proximais da oclusão, como a oclusão do “T” carotídeo se correlacionam com pior desfecho e desenvolvimento de IMACM (OPPENHEIM et al., 2000; THOMALLA et al., 2010). O perfil de colaterais também se correlaciona com a evolução para IMACM, independentemente do sítio de oclusão (KIM et al., 2015).

1.6 MODALIDADE TERAPÊUTICAS

O manejo do paciente com infarto hemisférico compreende medidas de suporte a vida e tratamento de fase aguda, incluindo o emprego de terapias de reperfusão quando indicadas, associadas a medidas gerais de prevenção de complicações e danos neurológicos secundários e ao controle da hipertensão intracraniana (HIC). Os pacientes sob risco de evolução com edema cerebral devem ser identificados. Como não há um modelo perfeito em prever se os pacientes irão ou não evoluir para IMACM e portanto, se são candidatos a CD, vários parâmetros devem ser levados em consideração, tais como sintomas admissionais, avaliação abrangente dos achados da neuroimagem, presença de sinais neurológicos de alerta e evolução com deterioração clínica (WIJDICKS et al., 2014).

Os pacientes devem ser preferencialmente internados em unidade de terapia intensiva (UTI) ou unidade de AVC (UAVC), ter as vias aéreas protegidas em caso de rebaixamento do nível de consciência com prejuízo da oxigenação ou controle de secreções e ser mantidos em normotermia e com glicemia entre 140 e 180mg/dL. Aqueles que evoluem com deterioração neurológica e sinais e sintomas de HIC podem ser tratados com terapia osmótica e hiperventilação moderada breve (POWERS et al., 2019; TORBEY et al., 2015). Essas medidas, no entanto, são transitórias e devem ser seguidas pelo tratamento cirúrgico nos pacientes elegíveis, com craniectomia descompressiva e duroplastia.

1.6.1 Craniectomia Descompressiva

Manipulações cirúrgicas do crânio que remetem a craniectomia descompressiva, como a trepanação, são praticadas desde ao menos 12.000 anos antes de Cristo (BEEZ et al., 2019). A compreensão da HIC como se tem hoje e dos seus efeitos deletérios teve início no começo do século passado. Em 1908, Harvey Cushing descreveu os efeitos da HIC no trauma cranioencefálico (TCE) e a realização de CD subtemporal para TCE (CUSHING, 1908). Em relação ao emprego da CD no manejo do edema isquêmico, os primeiros relatos datam dos anos 1950 (BEEZ et al., 2019). Ivamoto, Numoto e Peardon Donaguy (1974) descreveram uma CD realizada em uma paciente de 49 anos de idade que tinha tido AVCI do território da cerebral média direita e mostraram a evolução das medidas de pressão intracraniana realizadas antes, durante e após a cirurgia, indicando melhora da HIC. Os autores concluíram que a pressão intracraniana era um parâmetro importante a ser avaliado nos pacientes com AVCI e que eram necessários estudos controlados para concluir que a CD seria benéfica em casos de infarto cerebral.

Várias pesquisas e séries de casos não randomizados estudaram a CD para tratamento do infarto maligno desde a metade do século passado. Esses trabalhos foram importantes em responder questões relevantes em relação a seleção dos paciente e a técnica cirúrgica e moldaram os estudos randomizados que viriam a seguir (AGARWALLA; STAPLETON; OGILVY, 2014).

1.6.1.1 Aspectos Técnicos

A cirurgia tipicamente realizada é uma hemicraniectomia frontotemporoparietal descompressiva, ipsilateral ao território infartado, com objetivo de permitir a livre migração do parênquima para além dos limites habituais do crânio, aliviando a pressão sobre outras estruturas.

Com o paciente posicionado em posição supina e a cabeça inclinada contra lateralmente, é feita incisão em “ponto de interrogação invertido” lateral a linha média com extensão posterior ampla, finalizada anterior ao tragus (figura 1.3A). O escalpo e o músculo temporal são rebatidos anteriormente e vários orifícios de trepanação são feitos, seguido de retirada do fragmento ósseo (figura 1.3B). O assoalho da fossa craniana média deve ser completamente descomprimido (figura 1.3C). A extensão final da craniectomia no adulto é de cerca de 13cm ântero-posteriormente e 9cm supero-inferiormente – se for de tamanho insuficiente pode levar a herniação cerebral exacerbada e compressão cerebral nas bordas do osso, o que pode causar hemorragia intraparenquimatosa, acotovelamento e tortuosidade das veias. Uma durotomia deve ser realizada em forma estrelada ou em “C”. Parte do lobo temporal anterior infartado pode ser ressecado mediante análise individualizada. Ao final, a dura pode ser reaproximada frouxamente com pericrânio ou enxerto. O fragmento ósseo é alojado numa bolsa subcutânea no abdome ou mantida em banco de tecidos orgânicos (AGARWALLA; STAPLETON; OGILVY, 2014; BEEZ et al., 2019).

1.6.1.2 Complicações

A taxa geral de complicações da CD pode chegar a 53% e até 10% pode necessitar de intervenção adicional, clínica ou neurocirúrgica. Podem ser precoces, ocorrendo nas primeiras 4 semanas, ou tardias, após esse período (GOPALAKRISHNAN et al., 2018).

As complicações mais comuns são: hemorragia, formação de hematomas epidural ou subdural contralateral, epilepsia, fístula liquórica, herniação cerebral

externa, infecção de ferida operatória, higroma subdural, hidrocefalia e a chamada síndrome do trefinado. Há ainda chance aumentada de lesões com traumas triviais até a realização da cranioplastia (GOPALAKRISHNAN et al., 2018).

Figura 1.3 – Representação da craniectomia descompressiva

Representação artística em 3D mostra incisão típica em “ponto de interrogação invertido” (A). Em (B), se visualiza os orifícios de trepanação (círculos), a área da craniectomia (área cinzenta) e de descompressão osteoclástica da fosse média (tracejado) e as linhas da incisão dural (linhas vermelhas). (C) mostra uma reconstrução em 3D do crânio e da falha óssea da craniectomia. (D) é uma foto do intraoperatório de CD. Reproduzido de Beez T et al (2019).

1.7 ESTUDOS RANDOMIZADOS E METANÁLISES

Atualmente, a conduta adotada para os pacientes com infarto maligno advém principalmente de vários estudos randomizados e controlados publicados a partir do final dos anos 2000.

O primeiro deles foi o DECIMAL (VAHEDI et al., 2007a), que randomizou pacientes para tratamento clínico padrão ou para tratamento clínico e craniectomia descompressiva. Os critérios de inclusão eram idade de 18 a 55 anos, randomização em até 24 horas dos sintomas, NIHSS ≥ 16 incluindo escore ≥ 1 para o item 1a (nível de consciência), TC de crânio com envolvimento de mais de 50% do território da ACM e volume de infarto medido pelo DWI $\geq 145\text{cm}^3$. A cirurgia deveria ser realizada em até 30 horas do início dos sintomas. No total, 38 pacientes foram randomizados (20 para tratamento cirúrgico) antes de uma interrupção precoce do estudo devido ao recrutamento lento e alta diferença de mortalidade entre os grupos. O desfecho favorável, definido como escore de Rankin modificado (mRS) ≤ 3 em 6 meses, não atingiu significância estatística, embora tenha tido aumento da proporção de pacientes com mRS ≤ 3 no grupo cirúrgico (25% versus 5,6%). O principal resultado do estudo foi demonstrar o efeito dramático sobre aumento da sobrevida no grupo da CD, com redução absoluta de 52,8% na taxa de óbito do grupo cirúrgico comparado ao não cirúrgico. Também houve benefício para prevenção de mRS ≤ 4 e na comparação não-dicotomizada dos mRS em 6 e 12 meses.

Em seguida, o estudo DESTINY (JÜTTLER et al., 2007) randomizou pacientes de 18 a 60 anos com NIHSS ≥ 18 ou 20 (para hemisfério não dominante ou dominante, respectivamente) e escore ≥ 1 no item 1a, com TC de crânio evidenciando envolvimento de pelo menos 2/3 do território da cerebral média e pelo menos parte dos núcleos da base, para possível tratamento cirúrgico em 12 a 36 horas do início dos sintomas. Não houve qualquer cegamento neste estudo. No total, 32 pacientes foram incluídos, sendo 17 no grupo cirúrgico e o estudo foi interrompido após atingir significância no desfecho de mortalidade em 30 dias. O destino primário era mRS dicotomizado em 0-3 versus 4-6 em 6 meses e não teve significância estatística (47% no braço cirúrgico e 27% no conservador atingiram o desfecho). A redução do risco absoluto de óbito do grupo cirúrgico foi 35% (sobrevida de 82% versus 47%), com p

0,03. Semelhante ao DECIMAL, foi evidenciando benefício da cirurgia para o desfecho de mRS 0-4 e de mRS não-dicotomizado.

O estudo HAMLET (HOFMEIJER et al., 2009) diferiu dos anteriores por randomizar pacientes para cirurgia em até 96 horas do início dos sintomas. Além disso, seus critérios de inclusão eram idade de 18 a 60 anos com NIHSS ≥ 16 ou 21 (para hemisfério não dominante ou dominante, respectivamente), rebaixamento gradual do nível de consciência medido pela escala de coma de Glasgow (ECG) ≤ 13 ou 9 nos itens motor e ocular se lesão do lado dominante e TC com alterações isquêmicas em pelo menos 2/3 do território da cerebral média associado a edema com efeito expansivo. O estudo foi interrompido após 64 pacientes terem sido randomizados, sendo 32 para tratamento cirúrgico. O desfecho primário foi mRS 4-6 em 1 ano e não houve diferença entre os grupos (75% em ambos). Na análise post-hoc do desfecho de mRS 5-6, também não houve diferença estatisticamente significativa (redução do risco absoluto [RRA] de 19%, com p 0,13), mas a cirurgia levou a RRA de óbito de 38% (p 0,002). Nas análises de subgrupo, houve associação entre a realização da cirurgia em até 48 horas dos sintomas e a prevenção do desfecho secundário de mRS 5 e óbito, mas não para os pacientes tratados com mais de 48 horas.

Uma metanálise pré-planejada com os dados individuais desses três estudos foi publicada (VAHEDI et al., 2007b) e posteriormente atualizada com os resultados finais do HAMLET. Nesse estudo, foram incluídos apenas os pacientes do HAMLET que tinham sido tratados em até 48 horas dos sintomas. Com uma amostra total de 58 pacientes tratados cirurgicamente e 51 de maneira conservadora, demonstrou que menos pacientes no grupo cirúrgico tiveram mRS 4 ou mais, 5 ou mais ou morreram. A redução do risco absoluto foi de 23%, 51% e 50%, respectivamente.

Com base nesses primeiros trabalhos, concluiu-se que a craniectomia descompressiva é eficaz em prevenir morte e incapacidade moderada a grave (mRS 4-6 e 5-6) em pacientes com até 60 anos de idade e operados em até 48 horas do início dos sintomas. Entretanto, tal benefício se dá às custas de elevada morbidade entre os sobreviventes, como pode se observar pela proporção que apresenta mRS 4 ou 5 no estudo HAMLET (44% e 24%, respectivamente). Baseado principalmente no resultado deste último, não foi evidenciado benefício se a cirurgia for realizada após as 48 horas do início dos sintomas.

Pacientes mais velhos que 60 anos não foram incluídos nos primeiros estudos randomizados. Em razão disso, um estudo chinês conduzido por Zhao et al. (2012) randomizou pacientes de 18 a 80 anos para tratamento clínico ou tratamento clínico e cirúrgico em até 48 horas do início dos sintomas. Outros critérios de inclusão eram pontuação nos escores de abertura ocular e motor do escore de coma de Glasgow ≤ 9 e TC de crânio com acometimento de pelo menos 2/3 do território da cerebral média e edema expansivo. Com 47 pacientes randomizados, sendo 24 para o braço de tratamento cirúrgico e aproximadamente 62% com 61 a 80 anos de idade, o estudo reafirmou as conclusões dos anteriores de que a cirurgia reduz o risco de morte e o desfecho de mRS 5-6 em pacientes operados em até 48 horas, mesmo no subgrupo de pacientes maiores de 60 anos. Entretanto, não mostrou benefício significativo para prevenção de mRS > 3 .

Em seguida, o estudo DESTINY II (JÜTTLER et al., 2014) estudou os efeitos da CD exclusivamente na população de maiores de 60 anos. Foram randomizados 112 pacientes (49 para o braço de tratamento cirúrgico) que cumpriam os seguintes critérios de inclusão: infarto unilateral do território de ACM, pontuação maior que 14 (hemisfério não-dominante) ou 19 (hemisfério dominante) com redução no nível de consciência na escala NIHSS e neuroimagem com evidência de infarto de pelo menos 2/3 do território de ACM com envolvimento dos núcleos da base. O desfecho primário de pontuação ≤ 4 no mRS foi alcançado por 38% do grupo cirúrgico versus 18% do grupo controle (OR 2,91, p 0,04). O estudo mostrou também redução de 33% na mortalidade dos pacientes tratados cirurgicamente. Embora tenha atingido significância para o desfecho primário, o tamanho da diferença entre os grupos foi menor que nos estudos que envolveram pacientes mais jovens, inclusive o de Zhao e colaboradores, e foi principalmente devido a importante redução na mortalidade entre os tratados cirurgicamente (33% de redução em 1 ano), que também foi menor que nos estudos prévios. Entre os sobreviventes, observou-se alta proporção de pacientes com mRS 5 e apenas 6% com mRS 3, sendo nenhum com incapacidade mínima (mRS 0-2). Conclui-se que nos pacientes mais velhos a cirurgia também é benéfica, mas a proporção de sobreviventes com incapacidade moderada a grave é ainda maior que na população mais jovem.

1.8 ESTUDOS NO BRASIL

Em nosso meio, as condições de atendimento médico e socioeconômicas da população diferem dos lugares onde foram realizados os principais estudos randomizados nos quais se baseiam a conduta vigente, inclusive no Brasil. Assim, convém avaliar e comparar os resultados obtidos na nossa população com os descritos na literatura.

Nobre et al. (2007) publicaram uma série de 34 casos de IMACM tratados com craniectomia descompressiva entre 2000 e 2005, ou seja, antes dos principais estudos sobre o assunto. Descreveram mortalidade intra-hospitalar de 23,5% em pacientes operados em tempo médio de 78 horas após início dos sintomas. Não identificaram preditores de óbito entre as variáveis avaliadas.

Fiorot Jr et al. (2008) analisaram 32 pacientes com IMACM atendidos no período de 2002 a 2006, que foram tratados cirurgicamente (18) ou de maneira conservadora (14) de acordo com o julgamento dos médicos assistentes. Cinquenta e cinco por cento dos pacientes tratados com CD tiveram óbito em 90 dias, comparado com 57% dos pacientes tratados clinicamente. Os autores atribuíram os resultados desfavoráveis a cirurgia tardia em pacientes já com sinais de rápida deterioração neurológica.

Mattos et al. (2010) analisaram o desfecho em 6 meses de 21 pacientes tratados com CD para IMACM entre 2003 e 2007. Observaram que 48% teve bom desfecho, conforme a *Glasgow Outcome Scale* e que pacientes com mais de 60 anos tiveram pior desfecho.

Já na era pós estudos randomizados, em 2016, foi publicada a maior série de casos brasileira até o momento. Sessenta pacientes tratados com CD para IMACM foram analisados conforme sua idade, com ponto de corte de 60 anos. Observaram maior mortalidade e desfecho desfavorável (mRS 5-6) no grupo de pacientes maiores de 60 anos. Entretanto, a análise de desfecho também foi realizada após apenas 90 dias (VITAL et al., 2016).

Recentemente, uma série de 30 casos de pacientes tratados entre 2007 e 2014 foi publicada. Foi identificada mortalidade de 30% em 30 dias. O tempo mediano até a cirurgia foi de 28 horas nesse estudo (BONGIORNI et al., 2017).

Não há nenhuma publicação nacional que tenha avaliado os desfechos em pacientes submetidos a CD por IMACM em período maior que 6 meses. Apenas dois dos estudos citados foram feitos com pacientes tratados após a publicação dos primeiros ensaios clínicos randomizados e controlados e utilizaram-se de critérios de seleção mais semelhantes aos desses ensaios. Os estudos nacionais sobre o assunto estão resumidos na tabela 1.1.

Tabela 1.1 – Estudos nacionais de pacientes com infarto maligno submetidos à craniectomia descompressiva

Estudo	n	Tempo sintoma-cirurgia	Idade^a	Seguimento	Mortalidade
Nobre et al (2007)	34	78 / 51,2 ^b	53,5 (3-78)	Intra-hospitalar	26%
Fiorot Jr et al (2008)	18	Indisponível ^c	52 ± 15	90 dias	55%
Mattos et al (2010)	21	Indisponível ^d	50 ± 14,3	6 meses	14,20%
Vital et al (2016)	60	34 (12-56) / 30,5 (6-55) ^e	63 (32-83)	90 dias	55%
Bongiorni et al (2017)	20	28,1 [21.2–50.6] ^f	52.7 ± 7.4	30 dias	30%

^a Mediana (intervalo mínimo-máximo) ou média e desvio padrão, conforme dados disponíveis nas publicações

^b 78 horas foi o tempo médio sintoma-cirurgia dos pacientes que evoluíram a óbito e 51,2 horas, dos que sobreviveram.

^c Não há informação no texto da publicação sobre toda a população, apenas que 50% dos casos foi tratado em menos de 24 horas dos sintomas.

^d Não há informação sobre tempo médio/mediana. Apenas que 47,6% foi tratado em menos de 24 horas, 23,8% em 24-48 horas, 19% em 48-72 horas e 9, 5% em 72-96 horas.

^e 34 foi a mediana dos pacientes com menos de 60 anos e 30 foi a dos com mais de 60 anos; o valor entre parênteses representa o mínimo e máximo.

^f Expresso em mediana e intervalo interquartil.

Séries retrospectivas nacionais com pacientes submetidos a craniectomia descompressiva para tratamento de infarto maligno do território da cerebral média. Estão incluídos na tabela apenas os dados de tais estudos referentes aos pacientes que foram operados.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- Determinar os fatores associados ao melhor prognóstico ($mRS \leq 3$ em 1 ano) nos pacientes com AVCI submetidos à craniectomia descompressiva.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Determinar os fatores associados a prevenção de incapacidade grave ($mRS \leq 4$ em 1 ano) nos pacientes com AVCI submetidos à craniectomia descompressiva;
- Determinar os fatores associados ao óbito nos pacientes com AVCI submetidos à craniectomia descompressiva;
- Caracterizar a população submetida a CD para IMACM no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP);
- Avaliar a frequência de complicações no período intra-hospitalar;
- Identificar a frequência e os preditores de mortalidade intra-hospitalar.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, de base hospitalar, de uma coorte de pacientes consecutivos com acidente vascular cerebral isquêmico que foram submetidos a craniectomia descompressiva para tratamento de IMACM entre janeiro/2014 e dezembro/2017, e incluídos no Registro de Acidente Vascular Cerebral de Ribeirão Preto (REAYER).

3.2 AMOSTRA

Foi realizada análise do banco de dados prospectivo REAYER, o qual já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 19624213.6.0000.5440) e foram incluídos os pacientes acima de 18 anos, com diagnóstico de AVCI e que foram submetidos à cirurgia de craniectomia descompressiva, no período entre janeiro de 2014 a dezembro de 2017. Foram incluídos todos os pacientes que preencherem esses critérios. Nos casos necessários, para completar dados faltantes, foi realizada análise do prontuário eletrônico. O rastreamento dos sujeitos de pesquisa foi feito por visitas diárias de pesquisadores ao hospital, segundo suspeita diagnóstica realizada pela equipe assistencial da neurologia. O diagnóstico seguiu o protocolo assistencial com análise da apresentação clínica e suas síndromes correlatas seguida por exame de imagem – tanto tomografia computadorizada quanto ressonância magnética. A interpretação do exame de imagem foi realizada por neurologista vascular tendo por base os dados de apresentação clínica somente.

Segundo o protocolo de AVC isquêmico agudo de nossa instituição, os pacientes são avaliados clinicamente na admissão hospitalar, com auxílio do uso da escala de AVC do NIH (do inglês, *National Institute of Health*) e ECG. Foram coletados dados demográficos (idade e sexo) e de fatores de risco cardiovasculares; dados

clínicos, como a gravidade do evento, hemisfério afetado, território arterial envolvido (apenas artéria cerebral média ou envolvimento também das artérias cerebrais anterior e/ou posterior); dados sobre realização ou não de terapias de recanalização arterial; dados radiológicos, como o escore ASPECTS (do inglês, *Alberta Stroke Program Early CT Score*) inicial e tamanho do desvio da linha média. Também foram aferidos o tempo entre início dos sintomas e a admissão hospitalar, o tempo entre início dos sintomas e início da terapia de recanalização, quando realizada, e o tipo de terapia de recanalização instituída, o tempo entre o início dos sintomas e a cirurgia, o tempo total da internação hospitalar, e a presença ou não de infecção nosocomial.

3.3 PROCEDIMENTOS

O rastreio dos sujeitos de pesquisa foi feito por visitas diárias de pesquisadores ao hospital, segundo suspeita diagnóstica realizada pela equipe assistencial da neurologia.

Protocolarmente, os pacientes com diagnóstico de AVCI retornam para avaliação clínica com neurologista no Ambulatório de Doenças Neurovasculares em 90 dias do início dos sintomas. Após essa consulta, o seguimento ambulatorial é dependente das necessidades individuais para diagnóstico e tratamento e prevenção do AVC e suas complicações. Além da neurologia, os pacientes foram acompanhados por neurocirurgião e por outras especialidades, conforme demanda específica. Os registros eletrônicos e/ou físicos destes atendimentos foram consultados para complementação das informações do estudo. Em todos os casos, eram encaminhados para reabilitação neurológica.

3.4 DADOS COLETADOS

Foram coletados dados julgados relevantes para análise de desfecho proposta e para adequada caracterização da população do estudo. Com base no REAVER,

foram identificados os pacientes com AVCI no período do estudo. A partir desta identificação, os prontuários foram consultados para rastrear aquelas que satisfizessem os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. As informações de cada paciente foram coletadas do registro REAVER e do prontuário.

Para este estudo, as informações colhidas estão abaixo relacionadas:

- Demografia: idade e sexo
- Antecedentes clínicos e comportamentais: AVC prévio; hipertensão arterial sistêmica (HAS), *diabetes mellitus* (DM), fibrilação atrial (FA), insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana (DAC), doença renal crônica (DRC), tabagismo atual ou pregresso e etilismo atual ou pregresso;
- Capacidade funcional prévia: foi considerado independente quando mRS ≤ 2 , ou seja, déficit pode estar presente mas paciente não necessita de supervisão ou auxílio para nenhuma atividade.
- Avaliação hospitalar: hora do início dos sintomas ou da última vez visto bem; hora de admissão hospitalar; tempo de permanência no hospital em dias;
- Dados clínicos: pontuação na escala NIHSS e na ECG de admissão, pressão arterial, glicemia, trombólise endovenosa, trombectomia mecânica, hemisfério cerebral afetado, ASPECTS inicial, topografia de oclusão (cerebral média, carótida interna intracraniana ou oclusão em tandem extra e intracraniana); etiologia do AVC; ocorrência de pneumonia, infecção do trato urinário (ITU), tromboembolismo venoso, lesão renal aguda, crises convulsivas, infecção relacionada a craniectomia, complicações da cirurgia e realização de traqueostomia;
- Dados da internação: ocorrência de transformação hemorrágica, características da última TC de crânio realizada antes da cirurgia (foram avaliados o ASPECTS, envolvimento das artérias cerebral anterior e/ou cerebral posterior, presença e magnitude do desvio da linha média do septo pelúcido e tempo transcorrido entre a TC e a cirurgia);
- Dados da craniectomia descompressiva: tempo entre início dos sintomas e cirurgia, tempo entre admissão e cirurgia, realização de cranioplastia;

- Dados de alta e de seguimento: capacidade funcional (mRS); pontuação na escala NIHSS; óbito; destino de alta;

3.5 DESFECHOS AVALIADOS

Os desfechos avaliados foram:

- Óbito intra-hospitalar
- Ao final do período de seguimentos: incapacidade funcional moderada, considerada como $mRS \leq 3$; incapacidade funcional moderada a grave, considerada como $mRS \leq 4$ e óbito.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis quantitativas foram descritas com medidas de tendência central e dispersão. Variáveis contínuas foram descritas com medidas de média e desvio padrão. O teste de *Komolgorov-Smirnov* foi utilizado para verificar a normalidade da distribuição de variáveis quantitativas. Em caso de distribuição não normal, foram exploradas as distribuições de frequências e a assimetria. Variáveis com distribuição não normal foram descritas com medianas e intervalo interquartil. Variáveis categóricas foram estudadas em termos de distribuição de frequências.

Diferenças entre os grupos foram testadas com o teste *t* de *Student* para variáveis de distribuição normal e de *Mann-Whitney* para as de distribuição não normal. Diferenças na distribuição de variáveis categóricas entre os grupos foram analisadas com o teste exato de Fisher. Correlações foram avaliadas com coeficientes de *Pearson* para variáveis contínuas e de *Spearman* para as variáveis ordinais. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando a probabilidade de obtenção dos dados supondo-se verdadeira a hipótese nula (*p*) fosse menor que 0,05. Variáveis relacionadas com valor de *p* menor que 0,05 na análise univariada

foram selecionadas para inclusão em modelos de regressão multivariada com os desfechos definidos. Colinearidade e multicolinearidade foram avaliadas antes da inclusão no modelo de análise multivariada através do fator de inflação de variância associado as correlações identificadas.

Os resultados estão descritos como média $\pm$ desvio padrão, mediana e intervalo interquartil [IIQ: 25-75%], *Odds ratio* (OR), intervalos de confiança de 95% (IC 95%), frequências de distribuições [n(%)] e valores *p*. A análise estatística foi realizada pelo programa SPSS versão 25.0.0.

3.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi baseado banco de dados retrospectivo já aprovado pelo comitê de ética do HCFRMP-USP, cujos pacientes e/ou responsáveis já haviam dado consentimento. Foi dispensada obtenção de novo termo de consentimento. Foram preservadas as identidades e agido de acordo com princípios éticos para pesquisa. Dados clínicos e de evolução dos pacientes não foram usados individualmente, somente informações coletivas com caráter estatístico descritivo.

Para viabilização desta coleta de dados submetemos este projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, com início da coleta de dados após aprovação do referido comitê (Anexo E).

4. RESULTADOS

4.1 CASUÍSTICA

No período avaliado, entre janeiro de 2014 e dezembro de 2017, foram encontrados 2418 registros no REAVER, de pacientes admitidos com AVCI na Unidade de Emergência do HCFMRP-USP, dos quais 1586 correspondiam a AVCI. Destes, 58 foram submetidos a craniectomia descompressiva no período. Quatro casos foram excluídos em razão da indicação da cirurgia ter sido transformação hemorrágica e não o edema cerebral e um caso foi excluído por falta de informações no prontuário, totalizando 53 pacientes incluídos.

Figura 4.1 – Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo

AVC: acidente vascular cerebral; REAVER: Registro de Acidente Vascular Encefálico de Ribeirão Preto; CD: craniectomia descompressiva.

4.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS

A população é composta em sua maioria por homens (62,4%), com idade média de $54,6 \pm 11,6$ anos e variação de 27 a 74 anos, sendo 64,2% (34) com 60 anos de idade ou menos. Os pacientes foram admitidos no hospital após um tempo mediano de 4,8 [3-9,7] horas. Na admissão, a mediana do NIHSS foi de 20 [16-24] e do Glasgow de 12 [10-14]. O hemisfério não-dominante foi o acometido na maioria dos casos, correspondendo a 60,4%. Em relação às comorbidades, hipertensão (66%) e diabetes (32%) foram as mais comuns. Um total de 56,6% dos pacientes tinha história atual ou pregressa de tabagismo e 28,3% tinha história de etilismo. A topografia de oclusão mais comum foi a artéria cerebral média (37,7%). Pelo menos uma terapia de recanalização foi empregada em 43,4% (23 pacientes) dos casos, sendo que trombólise endovenosa foi administrada em 26,5% e trombectomia mecânica em 34%. A tabela 4.1 mostra as características clínicas e demográficas da população do estudo.

O tempo mediano do início dos sintomas a admissão foi de 4,7 [3-9,6] horas e o tempo dos sintomas até a cirurgia 36 ± 17 horas, sendo que 84,6% (n=44) dos pacientes foram operados antes de 48 horas do início dos sintomas e 21,2% (n=11) foram operados antes de 24 horas.

As características da última tomografia antes da indicação cirúrgica também foram avaliadas e estão resumidas na tabela 4.2. Por limitações decorrentes do caráter retrospectivo do estudo não foi possível avaliar com confiabilidade as informações clínicas imediatamente à indicação cirúrgica.

Tabela 4.1 – Características clínicas dos pacientes incluídos no estudo.

Características	n = 53
Clínicas	
Sexo masculino	64,2% (34)
Idade (anos)	54,6 ± 11,6
Tempo (horas) da admissão a cirurgia	28 ± 18
Tempo (horas) dos sintomas a cirurgia	36 ± 17
Tempo de internação	25 [14-46,5]
Sinais Vitais na admissão	
Glicemia capilar	124 [109-179]
Pressão arterial sistólica	148 ± 27,7
Pressão arterial diastólica	88 ± 17
Exame Neurológico e Imagem	
Escore do NIHSS na admissão	20 [16-24]
ECG na admissão	12 [10-14]
Hemisfério esquerdo	39,6% (21)
ASPECTS admissão	6 [4-7,5]
Desvio da linha média antes da cirurgia	5 [2-7]
História patológica	
Hipertensão	66% (35)
Diabetes melitus	32% (17)
Doença renal crônica	3,8% (2)
Fibrilação atrial	18,9% (10)
Insuficiência cardíaca	24,5% (13)
Tabagismo atual ou passado	56,6% (30)
Etilismo atual ou passado	28,3% (15)
AVC prévio	15,1% (8)
Doença coronariana	5,7% (3)
Topografia da oclusão	
Artéria Cerebral Média	37,7% (20)
Carótida interna intracraniana	20,8% (11)
Oclusão em tandem	26,4% (14)
Desconhecido	15,1% (8)
Terapia de recanalização	
Trombólise	26,4% (14)
Trombectomia mecânica	34% (18)
Etiologia do AVC	
Aterosclerose de grandes vasos	26,4% (14)
Cardioembolia	30,2% (16)
Outras causas	13,2% (7)

Medidas de tendência central descritas em média ± desvio padrão ou mediana [intervalo interquartil]. Frequências descritas em porcentagens (n). ASPECTS: do inglês, *Alberta Stroke Program Early CT Score*; AVC: acidente vascular cerebral; ECG: escala de coma de Glasgow; NIHSS: do inglês, *National Institute of Health Stroke Scale*.

Tabela 4.2 – Características da última tomografia de crânio realizada antes da craniectomia descompressiva

Características	n = 53
ASPECTS	0 [0-1]
Desvio da linha média	5 [2-7]
Acometimento do território da cerebral anterior	31,1 (17)
Acometimento do território da cerebral posterior	11,3 (6)
Tempo entre os sintomas e o exame (horas)	23 [16,8-38,2]
Tempo entre o exame e a cirurgia (minutos)	270 [167-452]
Expresso em mediana [intervalo interquartil] ou porcentagem (n). ASPECTS: do inglês, <i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>	

A ocorrência de transformação hemorrágica, conforme critérios do estudo ECASS 3 (HACHE et al., 2008) está descrita na tabela 4.3.

Tabela 4.3 – Frequência de transformação hemorrágica

Transformação hemorrágica	n = 53
Infarto hemorrágico tipo 1	1,9% (1)
Infarto hemorrágico tipo 2	18,9% (10)
Hematoma parenquimatoso tipo 1	22,6% (12)
Hematoma parenquimatoso tipo 2	11,3% (6)

A mediana do tempo de internação entre os que não foram a óbito intra-hospitalar foi de 31 [18,5-42,5] dias. Durante esse período, as complicações mais comuns foram infecciosas, totalizando 75,5% dos pacientes, com destaque para pneumonia (58,5%). A ocorrência de lesão renal aguda e de crises epiléticas também tiveram elevada frequência, de 37,7% e 24,5% respectivamente. Durante a internação, 60,4% (32) dos pacientes foram submetidos à traqueostomia. Todas as complicações avaliadas neste estão resumidas na tabela 4.4 e apresentadas na figura 4.2.

Tabela 4.4 – Complicações apresentadas durante o período de seguimento

Complicações	n = 53
Crises epiléticas	24,5% (13)
Complicações da cirurgia	30,2% (16)
Infecção do trato urinário	18,9% (10)
Infecção relacionada a craniectomia	24,5% (13)
Lesão renal aguda	37,7% (20)
Pneumonia	58,5% (31)
Qualquer infecção	75,5% (40)
Tromboembolismo venoso	9,4% (5)

Figura 4.2 – Frequência das complicações apresentadas durante o período de seguimento

A mortalidade intra-hospitalar foi de 30,2% (16). Dos restantes, 43,2% (16) tiveram alta para domicílio, 27% (10) foram encaminhados para internação de reabilitação e 29,7% (11) foram transferidos para hospitais de retaguarda. Somando-se os pacientes que tiveram alta diretamente para domicílio e os que foram encaminhados para reabilitação, totalizam-se 49,1% dos pacientes que eventualmente tiveram alta para casa ao final do tratamento. Cranioplastia foi realizada em 59,5% (22) dos sobreviventes após a alta.

Figura 4.3 – Destino na alta hospitalar

O desfecho avaliado na alta hospitalar, após 3 meses e ao final do período de seguimento foi a capacidade funcional mensurada pelo mRS e está discriminado na tabela 4.5 e na figura 4.4.

Tabela 4.5 – Distribuição do escore de Rankin modificado nos três momentos de avaliação do estudo

Escore de Rankin modificado	Alta n = 53	3 meses n = 47	Final n = 53
2	0	3,8% (2)	9,4% (5)
3	3,8% (2)	5,7% (3)	11,3% (6)
4	22,6% (12)	34% (18)	26,4% (14)
5	43,4% (23)	22,6% (12)	13,2% (7)
6	30,2% (16)	34% (18)	39,6% (21)

Figura 4.4 - Escores de Rankin modificado nos três momentos distintos de avaliação: na alta, após 3 meses e ao final do período de seguimento

Para a avaliação final foi considerada a última informação existente se esta fosse menor que 1 ano ou a mais próxima de 1 ano caso houvesse informações após esse período. Desta forma, a mediana de seguimento dos pacientes que não evoluíram a óbito (e, portanto, poderiam ser avaliados durante todo o período pré-determinado) foi de 337,5 [157,25-393,5] dias. A mortalidade intra-hospitalar foi de 30,2%, o que corresponde a 16 pacientes. Cinco foram a óbito após esse período, correspondendo a mortalidade final de 39,6%.

Quando considerados apenas os pacientes que preencheriam critério de idade e tempo nos primeiros ensaios randomizados (n=29), observa-se maior proporção de sobreviventes mRS 0-3 e mRS 0-4 em relação a população geral do estudo, assim como maior mortalidade.

Figura 4.5 – Distribuição do escores de Rankin modificado nos três momentos distintos de avaliação no subgrupo de pacientes com idade ≤ 60 anos e tempo de cirurgia realizada em até 48 horas do início dos sintomas.

4.3 ANÁLISE INFERENCIAL

A partir dos dados coletados, foram selecionadas variáveis com possível impacto no desfecho e então foram realizadas análises univariada e multivariada.

4.3.1 Incapacidade Grave ou Morte – mRS 5-6

Este foi o principal desfecho com significância estatística nos ensaios randomizados sobre CD e também foi avaliado e correlacionado com as principais variáveis dependentes em nossa população.

As características demográficas foram semelhantes entre os grupos (mRS final 0-4 versus 5-6), assim como o tempo para realização da cirurgia, a independência funcional prévia ($mRS \leq 2$) e o ASPECTS inicial. NIHSS e ECG da admissão tiveram associação com o desfecho desfavorável – valores mais graves estiveram associados positivamente ao desfecho pior (p 0,019 e 0,028, respectivamente). Não houve diferença entre os grupos quanto aos sinais vitais da admissão. O tempo transcorrido entre a realização da última tomografia pré-operatória e a cirurgia teve associação negativa com a ocorrência do desfecho desfavorável (p 0,040), provavelmente devido o fato de que TC com imagens menos alarmantes levaram a menor urgência na realização da CD, como sugere a correlação negativa entre o tempo da TC até a cirurgia e o desvio da linha média. Não houve diferenças quanto aos antecedentes pessoais e etiologia do AVC. Trombólise foi associada ao melhor desfecho (p 0,034), assim com a oclusão em tandem extra e intracraniano (p 0,034), esta última provavelmente devido a confundidores não identificados.

4.3.2 Incapacidade Moderada a Grave ou Morte – mRS 4-6

Observou-se que para o desfecho de prevenção da incapacidade funcional moderada a grave (mRS 0-3 versus 4-6), houve associação positiva entre NIHSS (p 0,005) e glicemia capilar (0,034). Em relação às características tomográficas imediatamente antes da cirurgia, houve associação entre envolvimento do território da cerebral anterior (p 0,010) mas não do território da cerebral posterior (p 0,592). Houve ainda associação entre a presença de desvio de linha média > 5 mm e a ocorrência de incapacidade moderada a grave (p 0,037) e associação negativa entre o tempo transcorrido desde a última tomografia até a cirurgia (p 0,002), provavelmente pelo

menos motivo descrito anteriormente. A realização de trombólise endovenosa esteve associada ($p = 0,049$) ao desfecho favorável (mRS 0-3), mas não a trombectomia mecânica. Não houve associação entre os antecedentes pessoais, a topografia da oclusão ou a etiologia do AVC e o desfecho.

Tabela 4.6 – Análise univariada para os preditores de desfecho desfavorável (RS > 4)

Características	mRS 0-4	mRS 5-6	p
	n = 25	n = 28	
Sexo masculino	17 (68%)	17 (60,7%)	0,581
Idade	51,6 ± 11,6	57,2 ± 11,2	0,076
Idade > 60 anos	6 (24%)	13 (46,4%)	0,089
Tempo sintoma-cirurgia	36,7 ± 20,6	35,3 ± 13,3	0,770
Cirurgia > 48 horas	5 (20%)	4 (14,3%)	0,719
NIHSS da admissão	17,8 ± 5,3	21,5 ± 5,7	0,019
ECG da admissão	14 [11-15]	11 [10-14]	0,028
Sinais vitais			
PA sistólica de admissão	153,3 ± 24,6	143,9 ± 29,8	0,260
PA diastólica de admissão	91,7 ± 16	85,9 ± 17,7	0,264
Glicemia capilar de admissão	121 [102-128]	127 [112-215]	0,143
TC pré-operatória			
Tempo TC-cirurgia	333 [200,5-645,5]	241,5 [159,5-394,5]	0,040
Envolvimento da ACA	6 (24%)	11 (39,3%)	0,234
Desvio de linha média	4 [2-5,5]	5,5 [2,25-9]	0,096
Desvio de linha média > 5mm	6 (24%)	14 (50%)	0,051
Antecedentes Pessoais			
AVC prévio	1 (4%)	7 (25%)	0,053
Hipertensão Arterial	15 (60%)	20 (71,4%)	0,380
Diabetes mellitus	5 (20%)	12 (42,9%)	0,075
Doença Renal Crônica	1 (4%)	1 (3,6%)	1,000
Fibrilação Atrial	4 (16%)	6 (21,4%)	0,732
Coronariopatia	1 (4%)	2 (7,1%)	1,000
Insuficiência cardíaca	6 (24%)	7 (25%)	0,933
Tabagismo	15 (60%)	15 (53,6%)	0,637
Etilismo	8 (32%)	7 (25%)	0,572
Etiologia			
Aterosclerose de grandes vasos	6 (24%)	8 (28,6%)	0,706
Cardioembolia	7 (28%)	9 (32,1%)	0,743
Terapia de recanalização			
Trombólise	10 (40%)	4 (14,3%)	0,034
Trombectomia	11 (44%)	7 (25%)	0,145
Local da oclusão			
Cerebral Média	9 (36%)	11 (39,3%)	0,805
Carótida interna intracraniana	4 (16%)	7 (25%)	0,420
Tandem	10 (40%)	4 (14,3%)	0,034

ACA: artéria cerebral anterior; ACP: artéria cerebral posterior; ASPECTS: do inglês, *Alberta Stroke Program Early CT Score*; AVC: acidente vascular cerebral; ECG: escala de coma de Glasgow; mRS: escore de Rankin modificado; NIHSS: do inglês, *National Institute of Health Stroke Scale*; PA: pressão arterial; TC: tomografia de crânio;

Tabela 4.7 – Análise univariada para os preditores de desfecho desfavorável (mRS > 3)

Características	mRS 0-3	mRS 4-6	p
	n = 11	n = 42	
Sexo masculino	8 (23,5%)	26 (76,5%)	0,726
Idade	48,6 ± 12,7	56,1 ± 10,9	0,055
Idade > 60 anos	2 (18,2%)	17 (40,5%)	0,290
Tempo sintoma-cirurgia	41,8 ± 22,6	34,4 ± 15,2	0,209
Cirurgia > 48 horas	3 (27,3%)	6 (14,3%)	0,372
NIHSS da admissão	15,4 ± 5,9	20,9 ± 5,2	0,005
ECG da admissão	15 [10-15]	12 [10-14]	0,069
Sinais vitais			
PA sistólica de admissão	147,6 ± 26,6	148,2 ± 28,3	0,949
PA diastólica de admissão	86,9 ± 18,8	88,9 ± 16,8	0,757
Glicemia capilar de admissão	104,5 [98,75-115,5]	127 [112-174]	0,034
TC pré-operatória			
Tempo TC-cirurgia	519 [333-1010]	241,5 [160,5-383,7]	0,002
Envolvimento da ACA	0	17 (40,5%)	0,010
Desvio de linha média	4 [2-5]	5 [2-8,25]	0,243
Desvio de linha média > 5mm	1 (9,1%)	19 (45,2%)	0,037
Antecedentes Pessoais			
AVC prévio	1 (9,1%)	7 (16,7%)	1,000
Hipertensão Arterial	7 (63,6%)	28 (66,7%)	1,000
Diabetes mellitus	1 (9,1%)	16 (38,1%)	0,820
Doença Renal Crônica	1 (9,1%)	1 (2,4%)	0,375
Fibrilação Atrial	1 (9,1%)	9 (21,4%)	0,667
Coronariopatia	0	3 (7,1%)	1,000
Insuficiência cardíaca	1 (9,1%)	12 (28,6%)	0,257
Tabagismo	8 (72,7%)	22 (52,4%)	0,313
Etilismo	4 (36,4%)	11 (26,2%)	0,708
Etiologia			
Aterosclerose de grandes vasos	2 (18,2%)	12 (28,6%)	0,706
Cardioembolia	4 (36,4%)	12 (28,6%)	0,716
Terapia de recanalização			
Trombólise	6 (54,5%)	8 (19%)	0,049
Trombectomia	5 (45,5%)	13 (31%)	0,478
Local da oclusão			
Cerebral Média	3 (27,3%)	17 (40,5%)	0,503
Carótida interna intracraniana	2 (18,2%)	9 (21,4%)	1,000
Tandem	5 (45,5%)	9 (21,4%)	0,134

ACA: artéria cerebral anterior; ACP: artéria cerebral posterior; ASPECTS: do inglês, *Alberta Stroke Program Early CT Score*; AVC: acidente vascular cerebral; ECG: escala de coma de Glasgow; mRS: escore de Rankin modificado; NIHSS: do inglês, *National Institute of Health Stroke Scale*; PA: pressão arterial; TC: tomografia de crânio;

4.3.3 Óbito

Para prevenção de óbito, maior glicemia capilar (p 0,048) e menor tempo da tomografia até a cirurgia (p 0,007) mostraram associação com o desfecho de óbito. Nesta situação, houve também associação entre os antecedentes de AVC prévio (p 0,047) e diabetes (p 0,050) e o desfecho desfavorável.

Com base nas variáveis identificadas como preditores de desfecho na análise univariada, foi feita análise multivariada dividida em três modelos, como representado na tabela 4.9.

Após regressão logística binária, comportaram-se como preditores independentes de incapacidade funcional grave ou morte (mRS 5-6), idade (p 0,039, OR 1,072, IC 95% 1,004-1,14), idade maior que 60 anos (p 0,022) e NIHSS da admissão (p 0,012) e AVC prévio (p 0,04).

Para incapacidade funcional moderada a grave ou morte (mRS 4-6), idade (p 0,038) e NIHSS (p 0,006) foram preditores independentes, enquanto trombólise endovenosa (p 0,021) foi fator protetor.

Em relação ao desfecho de óbito ao final do período de seguimento, NIHSS e desvio da linha média foram preditores independentes (p 0,030 e 0,022, respetivamente).

Tabela 4.8 – Análise univariada para os preditores de óbito

Características	Sobrevida	Óbito	p
	n = 32	n = 21	
Sexo masculino	22 (68,8%)	12 (57,1%)	0,389
Idade	54,8 ± 12,3	54,2 ± 10,7	0,843
Idade > 60 anos	12 (37,5%)	7 (33,3%)	0,757
Tempo sintoma-cirurgia	37,7 ± 20,1	33,4 ± 11,1	0,324
Cirurgia > 48 horas	8 (25%)	1 (4,8%)	0,071
NIHSS da admissão	18,5 ± 5,2	21,7 ± 6,2	0,059
ECG da admissão	13 [11-15]	10 [9,25-14]	0,011
Sinais vitais			
PA sistólica de admissão	150,2 ± 25,4	145,2 ± 31,1	0,558
PA diastólica de admissão	88,1 ± 16,2	89 ± 18,7	0,852
Glicemia capilar de admissão	121 [102-128]	140 [114-263]	0,048
TC pré-operatória			
Tempo TC-cirurgia	316,5 [204,5-617,5]	194 [152,5-326]	0,007
Envolvimento da ACA	8 (25%)	9 (42,9%)	0,173
Desvio de linha média	4 [2-6]	5 [2,5-10]	0,100
Desvio de linha média > 5mm	10 (31,3%)	10 (47,6%)	0,229
Antecedentes Pessoais			
AVC prévio	2 (6,3%)	6 (28,6%)	0,047
Hipertensão Arterial	21 (65,6%)	14 (66,7%)	0,938
Diabetes mellitus	7 (21,9%)	10 (47,6%)	0,050
Doença Renal Crônica	1 (3,1%)	1 (4,8%)	1,000
Fibrilação Atrial	4 (12,5%)	6 (28,6%)	0,169
Coronariopatia	2 (6,3%)	1 (4,8%)	1,000
Insuficiência cardíaca	8 (25%)	5 (23,8%)	0,922
Tabagismo	20 (62,5%)	10 (47,6%)	0,285
Etilismo	11 (34,4%)	4 (19%)	0,226
Etiologia			
Aterosclerose de grandes vasos	8 (25%)	6 (28,6%)	0,773
Cardioembolia	10 (31,3%)	6 (28,6%)	0,835
Terapia de recanalização			
Trombólise	11 (34,4%)	3 (14,3%)	0,105
Trombectomia	11 (34,4%)	7 (33,3%)	0,938
Local da oclusão			
Cerebral Média	12 (37,5%)	8 (38,1%)	0,965
Carótida interna intracraniana	5 (15,6%)	6 (28,6%)	0,310
Tandem	11 (34,4%)	3 (14,3%)	0,105

ACA: artéria cerebral anterior; ACP: artéria cerebral posterior; ASPECTS: do inglês, *Alberta Stroke Program Early CT Score*; AVC: acidente vascular cerebral; ECG: escala de coma de Glasgow; NIHSS: do inglês, *National Institute of Health Stroke Scale*; PA: pressão arterial; TC: tomografia de crânio;

Tabela 4.9 – Regressão logística multivariada para os desfechos de mRS > 4, mRS >3 e óbito

Variáveis	mRS 5-6		mRS 4-6		Óbito	
	Odds ratio (IC 95%)	p	Odds ratio (IC 95%)	p	Odds ratio (IC 95%)	p
Idade			1,10 (1,01-1,21)	0,038		
Idade > 60 anos	6,05 (1,30-28,13)	0,022				
NIHSS da admissão	1,21 (1,04-1,41)	0,012	1,35 (1,09-1,67)	0,006	2,00 (1,07-3,76)	0,03
AVC prévio	14,85 (1,13-195,56)	0,04				
Trombólise			0,08 (0,01-0,69)	0,021		
Oclusão Tandem						
Desvio da linha média					1,45 (1,05-2,00)	0,022
Envolvimento da ACA						

mRS 5-6 - variáveis independentes: idade > 60 anos, NIHSS da admissão, AVC prévio, trombólise, oclusão em tandem e desvio de linha média;

mRS 4-6 - variáveis independentes: idade, NIHSS da admissão, trombólise e envolvimento da ACA no pré-operatório;

Óbito - variáveis independentes: idade, NIHSS da admissão, AVC prévio, desvio de linha média e glicemia da admissão;

ACA: artéria cerebral anterior, AVC: acidente vascular cerebral; mRS: escore de Rankin modificado; NIHSS: do inglês, *National Institute of Health Stroke Scale*;

4.3.4 Óbito intra-hospitalar

Foram analisados os preditores de óbito intra-hospitalar como desfecho objetivo secundário deste estudo. Para isso, foram consideradas as variáveis demográficas e os dados do atendimento inicial e em relação a cirurgia, assim como as complicações apresentadas no período de internação. A tabela 4.10 mostra a análise univariada das principais variáveis consideradas.

Tabela 4.10 – Análise univariada para os preditores de óbito intra-hospitalar

Características	Sobrevida	Óbito	p
	n = 37	n = 16	
Sexo masculino	24 (64,9%)	10 (62,5%)	0,869
Idade	54,7 ± 11,9	54,3 ± 11,2	0,912
Idade > 60 anos	14 (37,8%)	5 (31,3%)	0,646
Tempo sintoma-cirurgia	36,4 ± 19,3	35,1 ± 10,9	0,812
Cirurgia > 48 horas	8 (21,6%)	1 (6,3%)	0,248
NIHSS da admissão	18,3 ± 5,4	23,4 ± 5,4	0,004
ECG da admissão	13 [11-15]	10 [9-13]	0,003
Antecedentes Pessoais			
AVC prévio	3 (8,1%)	5 (31,3%)	0,045
Hipertensão Arterial	24 (64,9%)	11 (68,8%)	0,784
Diabetes mellitus	9 (24,3%)	8 (50%)	0,066
Doença Renal Crônica	1 (2,7%)	1 (6,3%)	1,000
Fibrilação Atrial	6 (16,2%)	4 (25%)	0,467
Coronariopatia	2 (5,4%)	1 (6,3%)	1,000
Insuficiência cardíaca	10 (27%)	3 (18,8%)	0,731
Tabagismo	21 (56,8%)	9 (56,3%)	0,973
Etilismo	11 (29,7%)	4 (25%)	1,000
Local da oclusão			
Cerebral média	15 (40,5%)	5 (31,3%)	0,522
Carótida interna intracraniana	5 (13,5%)	6 (37,5%)	0,068
Tandem	13 (35,1%)	1 (6,3%)	0,041
Terapia de recanalização			
Trombólise	11 (29,7%)	13 (18,8%)	0,510
Trombectomia	13 (35,1%)	5 (31,3%)	0,784
Etiologia			
Aterosclerose de grandes vasos	9 (24,3%)	5 (31,3%)	0,736
Cardioembolia	12 (32,4%)	4 (25%)	0,748
TC pré-operatória			
Envolvimento da ACA	8 (21,6%)	9 (56,3%)	0,013
Desvio de linha média	4 [2-6]	8,5 [4,25-13,25]	0,002
Complicações da internação			
Tromboembolismo	5 (13,5%)	0	0,307
Crises epiléticas	5 (13,5%)	8 (50%)	0,012
Lesão renal aguda	11 (29,7%)	9 (56,3%)	0,067
Infecção do trato urinário	8 (21,6%)	2 (12,5%)	0,704
Pneumonia	23 (62,2%)	8 (50%)	0,409
Infecção relacionada a cirurgia	10 (27%)	3 (18,8%)	0,731

ACA: artéria cerebral anterior; ACP: artéria cerebral posterior; ASPECTS: do inglês, *Alberta Stroke Program Early CT Score*; AVC: acidente vascular cerebral; ECG: escala de coma de Glasgow; mRS: escore de Rankin modificado; NIHSS: do inglês, *National Institute of Health Stroke Scale*; PA: pressão arterial; TC: tomografia de crânio;

Houve associação positiva entre NIHSS e ECG da admissão e ocorrência de óbito (p 0,004 e 0,003, respectivamente). Sobre a tomografia pré-operatória houve associação entre desvio da linha média e óbito (0,002), assim como entre envolvimento da cerebral anterior no pré-operatório e óbito (p 0,013). A única variável de complicação intra-hospitalar que mostrou associação com o desfecho foi a ocorrência de crises epilépticas, com p 0,012.

Para realização de regressão logística, foram utilizados dois modelos, um com a variável envolvimento da ACA (modelo 1) e outro com a variável desvio da linha média (modelo 2), que mostraram correlação positiva entre si. A ocorrência de crises epilépticas também mostrou correlação positiva com o envolvimento da ACA e por isso não foi incluída no modelo 1.

Tabela 4.11 – Modelos de regressão logística multivariada para os preditores de óbito intra-hospitalar

Variáveis	Modelo 1		Modelo 2	
	Odds ratio (IC 95%)	p	Odds ratio (IC 95%)	p
Idade				
NIHSS da admissão	1,27 (1,05-1,53)	0,013	1,34 (1,06-1,69)	0,015
AVC prévio				
Oclusão em tandem				
Crises epilépticas			14,45 (1,30-159,72)	0,029
Envolvimento da ACA	5,45 (1,06-28,15)	0,043		
Desvio da linha média			1,53 (1,15-2,03)	0,003

Modelo 1 - variáveis independentes: idade, NIHSS da admissão, AVC prévio, oclusão em tandem e envolvimento da cerebral anterior na tomografia pré-operatória;

Modelo 2 - variáveis independentes: idade, NIHSS da admissão, AVC prévio, oclusão em tandem, crises epilépticas e desvio de linha média;

ACA: artéria cerebral anterior, AVC: acidente vascular cerebral; NIHSS: do inglês, *National Institute of Health Stroke Scale*;

No modelo 1, NIHSS da admissão e envolvimento da ACA se mostraram preditores independentes para o óbito intra-hospitalar (p 0,013 e 0,043, respectivamente), destacando-se que o envolvimento da ACA aumenta em 5,45 vezes o risco de óbito. Já no modelo 2, NIHSS da admissão (p 0,015), crises epilépticas (p 0,029) e desvio da linha média (p 0,003) foram preditores independentes de óbito.

5. DISCUSSÃO

Nesse estudo realizado retrospectivamente em um hospital universitário do interior do São Paulo, observou-se que na indicação da craniectomia descompressiva no contexto do IMACM persiste o mesmo dilema encontrado nos principais ensaios que avaliaram o tema: há redução da mortalidade esperada pela doença às custas de elevada morbidade entre os sobreviventes, ainda que os resultados encontrados sejam menos favoráveis que os de tais estudos. Ademais, constatarem-se fatores preditores para os desfechos de incapacidade moderada a grave ou morte, incapacidade grave ou morte e óbito, além de óbito intra-hospitalar, que tem o potencial de ajudar a guiar o julgamento clínico e a indicação ou não da CD. Os dados apresentados devem ser compreendidos levando-se em consideração que se trata de estudo de população real e perfil de saúde e socioeconômico distinto daquele dos estudos que são referências no assunto.

Como nessa análise foram incluídos todos os casos que preenchiam os critérios de inclusão independentemente de características demográficas, a média de idade (54,6 anos) foi maior que no DECIMAL (VAHEDI et al., 2007a), DESTINY (JÜTTLER et al., 2007) e HAMLET (HOFMEIJER et al., 2009), que limitaram a inclusão de maiores que 55 ou 60 anos. Porém, é menor que a idade média de 66,5 anos dos pacientes com AVCI atendidos no mesmo serviço, como evidenciado por (ALVES, 2017). Essa discrepância se justifica por vários fatores, entre eles o fato de que idade menor esta associada a evolução para IMACM (KRIEGER et al., 1999) e a existência de maior evidência a favor de cirurgia em menores de 60 anos (WIJDICKS et al., 2014; TORBEY et al., 2015). Nas séries de base nacionais de paciente submetidos a CD de Suyama et al. (2014) no Japão, Dasenbrock et al. (2016). nos Estados Unidos e Champeaux e Weller (2019) na França, a média de idade foi 67, 55,9 e 50,9, respectivamente. Chen e colaboradores (CHEN; CHO; TSAI, 2007) tiveram uma média de 62,7 pacientes em sua coorte de 60 casos de paciente submetidos a CD.

Os pacientes foram atendidos após uma mediana de 4,7 horas do início dos sintomas, mais rapidamente do que as 6 horas descrita por Alves (2017) e do que as 28 horas descritas na série de 20 pacientes operados de Bongiorno e colaboradores,

(BONGIORNI et al., 2017). A cirurgia foi realizada em média 36 horas após o início dos sintomas e em 85% dos casos, em menos de 48 horas, enquanto na metanálise de Vahedi e colaboradores foram incluídos apenas os pacientes operados em até 48 horas e no estudo HAMLET não houve benefício da cirurgia entre os tratados além desse tempo. O tempo entre os sintomas e a cirurgia, seja avaliado continuamente ou dicotomizado com ponto de corte em 48 horas, não teve significância em prever mortalidade, de forma semelhante ao encontrado em séries de caso de bases nacionais (DASENBROCK et al., 2017; SUYAMA et al., 2014). Também não foi preditor de incapacidade moderada a grave ou grave na nossa população. Embora Dasenbrock e colaboradores (DASENBROCK et al., 2017) tenha encontrado associação entre maior tempo até a cirurgia e desfecho desfavorável e institucionalização após alta, não houve associação entre os pacientes que não tinham diagnóstico de herniação. Por outro lado, encontraram interação estatisticamente significativa entre o tempo cirúrgico e herniação e propuseram que a realização da cirurgia antes da herniação é mais importante que o tempo até a cirurgia em si. Chen e colaboradores (CHEN; CHO; TSAI, 2007) descreveram que a presença de sinais clínicos de herniação foi preditor de óbito e pior desfecho funcional em uma série de 60 casos tratados com CD.

Em nossa análise, não foi possível incluir os achados de exame físico imediatamente antes de cirurgia por limitações do caráter retrospectivo do estudo, dependente de registros em prontuário. O último exame de imagem antes da cirurgia foi avaliado e observou-se que o desvio da linha média foi preditor independente tanto de óbito intra-hospitalar quanto de óbito ao final do período de seguimento, enquanto não houve associação entre tempo dos sintomas a cirurgia e estes mesmos desfechos, corroborando a teoria de que é a realização antes dos sinais de herniação pode ser mais importante que o tempo por si só.

A gravidade do AVCI na admissão medida pelo escore no NIHSS foi semelhante a observada nos estudos randomizados e na série pesquisa de base nacional japonesa (SUYAMA et al., 2014).

Em relação aos antecedentes pessoais, observou-se elevada frequência de HAS, DM e FA comparando-se com os estudos randomizados (VAHEDI et al., 2007a; HOFMEIJER et al., 2009; ZHAO et al., 2012). As seguintes frequências foram semelhantes às encontradas na população geral de AVCI no mesmo hospital (ALVES,

2017): DM em 34%, DAC em 5,6%, tabagismo em 53%, insuficiência cardíaca em 19%. Por outro lado, a população geral de AVC teve maior proporção de hipertensos (79,7%) e etilistas (53%). Em um estudo de base populacional em pacientes submetidos a CD nos Estados Unidos, 22% apresentavam FA, 25% eram diabéticos, 62% eram hipertensos e 19%, tabagistas. A maior proporção de comorbidades em nosso estudo reflete os rigorosos critérios de seleção dos estudos randomizados e as características de saúde da população.

A taxa de trombólise (26%) em nosso estudo foi semelhante ao descrito na análise de Suyama et al. (2014), de 25%, e superior ao estudo Dasenbrock et al. (2017) e a própria população do hospital (ALVES, 2017), ambos de aproximadamente 20%. Devido a maior gravidade da apresentação, os pacientes tendem a procurar atendimento mais rapidamente, como demonstrado pelo tempo sintoma-admissão reduzido, e assim tem maior chance de receber a terapia trombolítica e trombectomia. Na regressão logística, trombólise se mostrou preditor independente do desfecho favorável de mRS 0-3. Fatores não mensurados podem estar associadas a este achado. Para realização da trombólise, o tempo de admissão precisa ser menor, indicando maior chance de monitorização intra-hospitalar em caso de deterioração neurológica, e a tomografia inicial não pode evidenciar hipodensidade formada em mais de 2/3 do território da cerebral média, o que pode indicar progressão mais lenta do edema comparado com aqueles que já apresentam hipodensidade na admissão.

A distribuição do mRS ao final do período de seguimento manteve o perfil esperado com base nos ensaios randomizados, ou seja, redução da mortalidade em relação ao descrito para os pacientes tratados conservadoramente (HACHE et al., 1996) e aumento da proporção de sobreviventes com mRS 4 e 5. Nossos resultados, porém, apresentam maior frequência de óbito e de sobreviventes com mRS maior que 3 e maior que 4, o que pode se atribuir a combinação de fatores, dentre os quais, a maior frequência de comorbidades, existência de pacientes com mais de 60 anos e operados com mais de 48 horas e possivelmente as condições de atendimento hospitalar e de saúde e reabilitação sub-ótimas. A maior frequência de comorbidades também pode ter influenciado nos desfechos. Ressalta-se que cinco pacientes tiveram óbito após a alta, em contraste com o estudo DECIMAL em que os óbitos ocorreram em média 9 dias após o AVC e em apenas um caso não foi relacionada diretamente ao edema cerebral, e com o DESTINY, em que apenas um paciente morreu após a

alta, por tromboembolismo pulmonar. Outros estudos brasileiros demonstraram mortalidade em 90 dias de 30% (BONGIORNI et al., 2017) a 55% (VITAL et al., 2016), enquanto em nossa população, foi de 34%.

Quando avaliados apenas o subgrupo de pacientes menores de 60 anos e tratados em menos de 48 horas dos sintomas, há maior proporção de óbito e de mRS ≤ 3 e nenhum sobrevivente apresentava dependência grave ao final do seguimento. Nesse sentido, nossos resultados se assemelham ao DECIMAL, que também não teve nenhum paciente com mRS 5 em 1 ano. Essa característica reflete o efeito dramático da craniectomia descompressiva na sobrevivência, como destacado pelos autores do estudo.

A gravidade do AVCI na admissão foi preditor independente de desfecho desfavorável ao final do seguimento, seja mRS 4-6, mRS 5-6 ou óbito. A presença de AVC prévio foi preditor independente de mRS 5-6. Também houve correlação entre idade e sobrevida com dependência moderada a grave ou grave. Para predição do desfecho mRS 5-6, a idade maior que 60 anos se mostrou independentemente associada ao pior prognóstico, mas não houve associação entre idade e óbito. Dasenbrock et al. (2016) avaliou a correlação entre idade e a mortalidade em 1673 pacientes e descreveu risco aumento de morte entre os pacientes maiores que 60 anos, em linha com outras coortes (CHEN; CHO; TSAI, 2007; VITAL et al., 2016; CHAMPEAUX; WELLER, 2019). Chen, Cho e Tsai (2007) descreveram que idade maior que 60 anos, CD após mais de 24 horas e presença de sinais clínicos de herniação foram preditores independentes de pior desfecho funcional, considerado índice de Barthel < 60 .

O tempo de internação entre os sobreviventes foi de 31 dias (mediana), maior que o encontrado por Dasenbrock et al. (17 [12-15]) e menor que o de Champeaux e Weller (25 [24-50,25]). A mortalidade hospitalar foi de 30%, maior que a encontradas no estudo de Dasenbrock et al (2017), de 26%. As complicações intra-hospitalares foram bastante frequentes, destacando-se a ocorrência de infecção relacionada a cirurgia em 24,5% dos casos, proporção muito maior do que o descrito na literatura de 4 a 10% (KURLAND et al., 2015; GOPALAKRISHNAN et al., 2018). Pneumonia foi a infecção mais frequente (58,5%) comparada com 63% dos pacientes descritos por Vital et al. (2016). Crises epiléticas aconteceram em 24,5% dos pacientes e sua ocorrência teve correlação com óbito na análise univariada. Na análise multivariada,

NIHSS da admissão, crises epiléticas, envolvimento pré-operatório do território da cerebral anterior e desvio da linha média mostraram correlação significativa com óbito intra-hospitalar. Houve correlação entre envolvimento da ACA, desvio da linha média e crises epiléticas. O envolvimento de outros territórios vasculares além da cerebral média é descrito na literatura como preditor de evolução para IMACM (KAMRAN et al., 2019) e de óbito intra-hospitalar (CHEN; CHO; TSAI, 2007; SUNDSETH et al., 2017). Tanto o AVCI quando a CD aumenta o risco de crises epiléticas, atingindo valores como o descrito por Brondani et al. (2017), de 36% na primeira semana do AVC. No entanto, na população geral de pacientes com AVCI, crises parecem não influenciar na mortalidade ou na incapacidade (MERLINO et al., 2019). Na nossa população, sua correlação com mortalidade pode refletir maior gravidade do edema ou herniação com predisponente para o surgimento das crises.

5.1 LIMITAÇÕES

Nosso estudo possível algumas limitações, sendo a principal delas o seu caráter retrospectivo, que limita a coleta de dados às informações que foram registrados em prontuário ou no banco de dados REAVER. Por essa razão, não foi possível usar variáveis relacionadas ao diagnóstico clínico de herniação cerebral ou relacionadas ao exame neurológico imediatamente antes da cirurgia. Da mesma forma, a avaliação dos desfechos depende das escalas usadas na rotina de atendimento e não leva em consideração desfechos de qualidade de vida, tão importante de ser avaliado neste contexto quanto a independência funcional.

Os resultados apresentados refletem as características da população de um único hospital universitário, que tem infraestrutura e recursos humanos em geral superiores ao encontrado em muitas partes do país, o que compromete a extrapolação dos dados encontrados.

5 CONCLUSÃO

Na população avaliada, de um hospital universitário brasileiro, a craniectomia descompressiva mostrou importante redução da mortalidade dos pacientes com IMACM comparado ao descrito em literatura sobre pacientes tratados clinicamente e alta morbidade entre os sobreviventes, em linha com os principais estudos randomizados.

Dentre as variáveis avaliadas, o NIHSS da admissão, idade > 60 anos e AVC prévio foram preditores independentes de evolução com incapacidade grave ou morte (mRS 5-6). Idade (como variável contínua) e NIHSS da admissão foram preditores independentes de incapacidade moderada a grave e morte (mRS 4-6) e trombólise endovenosa foi fator protetor para este desfecho. NIHSS da admissão e desvio da linha média foram preditores de óbito. Para óbito intra-hospitalar, NIHSS da admissão, envolvimento do território da cerebral anterior, crises epiléticas e desvio da linha média foram preditores independentes.

Os achados deste estudo são consistentes com os principais estudos randomizados sobre a CD. Além disso, ajudam a compreender a população com IMACM submetida a CD e quais fatores predizem evolução desfavorável, podendo auxiliar na decisão terapêutica.

6 REFERÊNCIAS

AGARWALLA, P. K.; STAPLETON, C. J.; OGILVY, C. S. Craniectomy in acute ischemic stroke. **Neurosurgery**, v. 74, n. 2 SUPPL., 2014.

ALVES, F. F. A. **Perfil socioeconômico e clínico das doenças cerebrovasculares isquêmicas agudas - análise do Registro de Acidente Vascular Cerebral de Ribeirão Preto (REAVER)**. 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências – Medicina/Neurologia) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

ARENILLAS, J. F. et al. Prediction of Early Neurological Deterioration Using Diffusion- and Perfusion-Weighted Imaging in Hyperacute Middle Cerebral Artery Ischemic Stroke. **Stroke**, v. 33, n. 9, p. 2197–2205, set. 2002.

BEEZ, T. et al. Decompressive craniectomy for acute ischemic stroke. **Critical Care**, v. 23, n. 1, p. 1–16, 2019.

BONGIORNI, G. T. et al. Decompressive craniotomy for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery: mortality and outcome. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, n. 7, p. 424–428, jul. 2017.

BRONDANI, R. et al. High Risk of Seizures and Epilepsy after Decompressive Hemicraniectomy for Malignant Middle Cerebral Artery Stroke. **Cerebrovascular Diseases Extra**, v. 7, n. 1, p. 51–61, 30 mar. 2017.

CHAMPEAUX, C.; WELLER, J. Long-Term Survival After Decompressive Craniectomy for Malignant Brain Infarction: A 10-Year Nationwide Study. **Neurocritical Care**, n. Dc, 9 jul. 2019.

CHEN, C. C.; CHO, D. Y.; TSAI, S. C. Outcome of and prognostic factors for decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction.

Journal of Clinical Neuroscience, v. 14, n. 4, p. 317–321, 2007.

CUSHING, H. I. Subtemporal Decompressive Operations for the Intracranial Complications Associated with Bursting Fractures of the Skull. **Annals of surgery**, v. 47, n. 5, p. 641- 644.1, maio 1908.

DASENBROCK, H. H. et al. Patient Age and the Outcomes after Decompressive Hemicraniectomy for Stroke: A Nationwide Inpatient Sample Analysis. **Neurocritical Care**, v. 25, n. 3, p. 371–383, 2016.

DASENBROCK, H. H. et al. Timing of Decompressive Hemicraniectomy for Stroke: A Nationwide Inpatient Sample Analysis. **Stroke**, v. 48, n. 3, p. 704–711, 2017.

DE SANTANA, N. M. et al. The burden of stroke in Brazil in 2016: an analysis of the Global Burden of Disease study findings. **BMC Research Notes**, v. 11, n. 1, p. 735, 16 dez. 2018.

FIOROT JR., J. A. et al. Use of decompressive craniectomy in the treatment of hemispheric infarction. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 66, n. 2a, p. 204–208, jun. 2008.

GOPALAKRISHNAN, M. S. et al. Complications of decompressive craniectomy. **Frontiers in Neurology**, v. 9, n. NOV, p. 5–7, 2018.

HACKE, W. et al. “Malignant” middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. **Archives of neurology**, v. 53, n. 4, p. 309–15, 1 abr. 1996.

HACKE, W. et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 13, p. 1317–1329, 25 set. 2008.

HEINSIUS, T.; BOGOUSLAVSKY, J.; VAN MELLE, G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory Etiology and outcome patterns. **Neurology**, v. 50, n. 2, p.

341–350, 1 fev. 1998.

HEISS, W.-D. Malignant MCA Infarction: Pathophysiology and Imaging for Early Diagnosis and Management Decisions. **Cerebrovascular Diseases**, v. 41, n. 1–2, p. 1–7, 19 nov. 2015.

HOFMEIJER, J. et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 4, p. 326–333, abr. 2009.

IVAMOTO, H. S.; NUMOTO, M.; PEARDON DONAGHY, R. M. Surgical decompression for cerebral and cerebellar infarcts. **Stroke**, v. 5, n. 3, p. 365–369, 1974.

JOHNSON, C. O. et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 5, p. 439–458, maio 2019.

JÜTTLER, E. et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY). **Stroke**, v. 38, n. 9, p. 2518–2525, set. 2007.

JÜTTLER, E. et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 12, p. 1091–1100, 2014.

KAMRAN, S. et al. Predictors of decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery stroke. **Neurosurgical Review**, v. 42, n. 1, p. 175–181, 2019.

KIM, H. et al. Predictors of malignant brain edema in middle cerebral artery infarction observed on CT angiography. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 554–560, mar. 2015.

KIMBERLY, W. T.; SHETH, K. N. Approach to Severe Hemispheric Stroke.

Neurology, v. 76, n. Issue 7, Supplement 2, p. S50–S56, 15 fev. 2011.

KRIEGER, D. W. et al. Early Clinical and Radiological Predictors of Fatal Brain Swelling in Ischemic Stroke. **Stroke**, v. 30, n. 2, p. 287–292, fev. 1999.

KURLAND, D. B. et al. Complications Associated with Decompressive Craniectomy: A Systematic Review. **Neurocritical Care**, v. 23, n. 2, p. 292–304, 2 out. 2015.

LIEBESKIND, D. S. et al. Cerebral Edema Associated With Large Hemispheric Infarction. **Stroke**, v. 50, n. 9, p. 2619–2625, set. 2019.

MATTOS, J. P. et al. Decompressive craniectomy in massive cerebral infarction. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 68, n. 3, p. 339–345, jun. 2010.

MERLINO, G. et al. Seizures Do Not Affect Disability and Mortality Outcomes of Stroke: A Population-Based Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 11, p. 2006, 17 nov. 2019.

NOBRE, M. C. et al. Craniectomia descompressiva para tratamento de hipertensão intracraniana secundária a infarto encefálico isquêmico extenso: análise de 34 casos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 65, n. 1, p. 107–113, mar. 2007.

OPPENHEIM, C. et al. Prediction of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction by Diffusion-Weighted Imaging. **Stroke**, v. 31, n. 9, p. 2175–2181, set. 2000.

POWERS, W. J. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke . **Stroke**, v. 50, n. 12, p. 1–75, dez. 2019.

QURESHI, A. I. et al. Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: A multicenter review. **Critical Care Medicine**, v. 31, n. 1, p. 272–

277, jan. 2003.

ROTH, G. A. et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 25, p. 2429–2437, 20 dez. 2018.

SUNDSETH, J. et al. Predictors of early in-hospital death after decompressive craniectomy in swollen middle cerebral artery infarction. **Acta Neurochirurgica**, v. 159, n. 2, p. 301–306, 10 fev. 2017.

SUYAMA, K. et al. Nationwide survey of decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in japan. **World Neurosurgery**, v. 82, n. 6, p. 1158–1163, 2014.

THOMALLA, G. et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by magnetic resonance imaging within 6 hours of symptom onset: A prospective multicenter observational study. **Annals of Neurology**, v. 68, n. 4, p. 435–445, out. 2010.

TORBEY, M. T. et al. Evidence-Based Guidelines for the Management of Large Hemispheric Infarction: A Statement for Health Care Professionals from the Neurocritical Care Society and the German Society for Neuro-Intensive Care and Emergency Medicine. **Neurocritical Care**, v. 22, n. 1, p. 146–164, 2015.

VAHEDI, K. et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). **Stroke**, v. 38, n. 9, p. 2506–2517, 2007a.

VAHEDI, K. et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. **Lancet Neurology**, v. 6, n. 3, p. 215–222, 2007b.

VITAL, R. B. et al. Decompressive Hemicraniectomy in a South American Population

– Morbidity and Outcomes Analysis. **PLOS ONE**, v. 11, n. 1, p. e0146747, 14 jan. 2016.

VON KUMMER, R. et al. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. **American Journal of Neuroradiology**, v. 15, n. 1, p. 9–18, 1994.

WALCOTT, B. P. et al. Craniectomy for Malignant Cerebral Infarction: Prevalence and Outcomes in US Hospitals. **PLoS ONE**, v. 6, n. 12, p. e29193, 14 dez. 2011.

WIJDICKS, E. F. M. et al. Recommendations for the Management of Cerebral and Cerebellar Infarction With Swelling. **Stroke**, v. 45, n. 4, p. 1222–1238, abr. 2014.

ZHAO, J. et al. Decompressive Hemicraniectomy in Malignant Middle Cerebral Artery Infarct: A Randomized Controlled Trial Enrolling Patients up to 80 Years Old. **Neurocritical Care**, v. 17, n. 2, p. 161–171, 18 out. 2012.

ANEXOS

ANEXO A – Escala de AVC do *National Institute of Health* (NIHSS)

CATEGORIAS	PONTUAÇÃO
1a. Nível de consciência	0=alerta; 1=desperta com estímulo verbal; 2=desperta somente com estímulo doloroso; 3=resposta reflexa a estímulo álgico.
1b. Orientação: idade e mês	0=ambos corretos; 1=um correto; 2=ambos incorretos.
1c. Comandos: abrir/fechar olhos, apertar e soltar mão	0=ambos corretos; 1=um correto; 2=ambos incorretos.
2. Motricidade ocular (voluntária ou olhos de boneca)	0=normal; 1=paresia do olhar conjugado; 2=desvio conjugado do olhar.
3. Campos visuais	0=normal; 1=hemianopsia parcial, quadrantanopsia, extinção; 2=hemianopsia completa; 3=cegueira cortical.
4. Paresia facial	0=normal; 1=paresia mínima (aspecto normal em repouso, sorriso assimétrico); 2=paresia/segmento inferior da face; 3=paresia/segmentos superior e inferior da face.
5. Motor membro superior: braços entendidos 90° (sentado) ou 45° (deitado) por 10 s. 6. Motor membro inferior: elevar perna a 30° deitado por 5 s.	0=sem queda; 1=queda, mas não atinge o leito; 2=força contra gravidade mas não sustenta; 3=sem força contra gravidade, mas qualquer movimento mínimo conta; 4=sem movimento. MSD_____MSE_____MID_____MIE_____
7. Ataxia apendicular	0=sem ataxia (ou afásico, hemiplégico); 1=ataxia em membro superior ou inferior; 2=ataxia em membro superior e inferior.
8. Sensibilidade dolorosa	0=normal; 1=déficit unilateral mas reconhece o estímulo (ou afásico, confuso); 2=paciente não reconhece o estímulo ou coma ou déficit bilateral.
9. Linguagem	0=normal; 1=afasia leve-moderada (compreensível); 2=afasia severa (quase sem troca de informações); 3=mudo, afasia global, coma.
10. Disartria	0=normal; 1=leve a moderada; 2=severa, ininteligível ou mudo; X=intubado.
11. Extinção/negligência	0=normal; 1=negligência ou extinção em uma modalidade sensorial; 2=negligência em mais de uma modalidade sensorial.

ANEXO B – Escore de Rankin modificado (mRS)

GRAU NA ESCALA	DESCRIÇÃO
0	SEM SINTOMAS
1	NENHUMA INCAPACIDADE SIGNIFICATIVA , A DESPEITO DOS SINTOMAS; CAPAZ DE CONDUZIR TODOS OS DEVERES E ATIVIDADES HABITUAIS
2	LEVE INCAPACIDADE ; INCAPAZ DE REALIZAR TODAS AS ATIVIDADES PRÉVIAS, PORÉM É INDEPENDENTE PARA OS CUIDADOS PESSOAIS
3	INCAPACIDADE MODERADA ; REQUER ALGUMA AJUDA MAS É CAPAZ DE CAMINHAR SEM ASSISTÊNCIA (PODE USAR BENGALA OU ANDADOR)
4	INCAPACIDADE MODERADAMENTE SEVERA ; INCAPAZ DE CAMINHAR SEM ASSISTÊNCIA E INCAPAZ DE ATENDER ÀS PRÓPRIAS NECESSIDADES FISIOLÓGICAS SEM ASSISTÊNCIA
5	DEFICIÊNCIA GRAVE ; CONFINADO À CAMA, INCONTINENTE, REQUERENDO CUIDADOS E ATENÇÃO CONSTANTE DE ENFERMAGEM
6	ÓBITO

ANEXO C – Resumo do trabalho aceito para o *European Stroke Congress* 2019**DECOMPRESSIVE CRANIECTOMY IN A DEVELOPING COUNTRY: SAME OUTCOMES AS THE MAJOR TRIALS?****BACKGROUND AND AIMS**

Decompressive craniectomy (DC) is a life-saving measure for treatment of the malignant infarction of the middle cerebral artery (MIMCA), despite the high disability of the survivors. We performed a study to evaluate the outcomes of DC in a developing country population.

METHOD

A prospective stroke database of a tertiary Stroke center was reviewed and all patients treated with DC for MIMCA between January 2014 and December 2017 were included. Their data were analyzed and functional outcome was measured with the modified Rankin Scale (mRs) at hospital discharge and after 3 months and 1 year.

RESULTS

Of 2417 patients screened, 1585 were diagnosed with ischemic stroke and 53 (3,3%) had been treated with decompressive hemicraniectomy and fulfilled inclusion criteria. 63% (34) were men. The mean age was 54 $\pm$ 11. The median NIHSS at admission were 20 [16-24]. Left hemisphere was the affected in 39% (21). The mean time from symptoms to surgery was 36 $\pm$ 17 hours. At 3 months after surgery, 5 patients (11%) were mildly or moderately disabled (mRS score 2 or 3), 17 (36%) were moderate-severely disabled (mRS 4), 7 (15%) were severely disabled (mRS 5), and 18 (38%) had died. At one year, they were, respectively, 11 (21%), 14 (26%), 7 (13%) and 21 (40%).

CONCLUSION

In this population, there were high mortality and high disability, greater than previous trials had reported. Possibly, being a real life population can justify these findings. More analysis are required to further comprehend these data.

ANEXO D – Resumo do trabalho aceito para o Congresso Brasileiro de Neurologia 2018

TÍTULO: CRANIECTOMA DESCOMPRESSIVA PARA INFARTO MALIGNO DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA – UMA ANÁLISE DESCRITIVA

INTRODUÇÃO: O acidente vascular cerebral é a principal causa de incapacidade e a segunda causa de óbito no mundo. A incidência e a mortalidade são ainda maiores em países emergentes. Dentre as causas de óbito por AVC, destaca-se o infarto maligno da artéria cerebral média (IMACM), que apresenta mortalidade de até 78% dos casos. O manejo desses pacientes deve ser voltado para suporte clínico e resolução da hipertensão intracraniana. Para este fim, a craniectomia descompressiva (CD) foi avaliada em vários estudos randomizados pequenos, mas há carências de estudos sobre o benefício da cirurgia em nosso meio.

OBJETIVO: Avaliar quais fatores melhor predizem o prognóstico funcional dos pacientes com infarto maligno da artéria cerebral média submetidos a craniectomia descompressiva.

MÉTODO: Foi realizada análise retrospectiva a partir de um banco de dados prospectivo. Todos os pacientes submetidos a CD no período de agosto de 2014 a dezembro de 2015 foram incluídos e seus dados foram analisados quanto a características clínicas e demográficas. O desfecho funcional foi mensurado usando a escala modificada de Rankin (emR) na alta e em 3 meses após o AVC.

RESULTADOS: 21 pacientes foram avaliados com idade média de 57 +/- 10,4 anos, e o NIHSS mediano a apresentação foi de 17 [15-20]. A mortalidade intra-hospitalar foi de 33% (n=7) . Seis paciente (28%) eram capazes de deambular em 3 meses. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis estudadas e o desfecho de morte e de independência funcional em 3 meses (emR <4).

CONCLUSÃO: Na amostra estudada a despeito de uma elevada mortalidade intra-hospitalar, aproximadamente um terço dos pacientes submetidos a craniectomia descompressiva por AVC maligno de artéria cerebral média foi capaz de deambular em 3 meses. Esses resultados sugerem que a craniectomia descompressiva é uma intervenção benéfica para estes pacientes em nosso meio.

ANEXO E – Aprovação no Comitê de Ética em pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES ASSOCIADOS A MELHOR DESFECHO CLÍNICO EM PACIENTES COM INFARTO MALIGNO SUBMETIDOS À CRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA

Pesquisador: Luiz Fernando Rodrigues de Oliveira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 93666718.3.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.790.405

Apresentação do Projeto:

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) acomete cerca de 17 milhões de pessoas a cada ano e leva cerca de 6,5 milhões à morte, sendo a segunda principal causa de óbito do mundo. Dentre os subtipos de AVC, aqueles devido a oclusão proximal de grandes vasos acarretam maior risco de óbito, destacando-se os que evoluem com efeito expansivo, configurando o infarto maligno da artéria cerebral média, que correspondem a aproximadamente 10% dos casos de AVC isquêmico e tem mortalidade de até 78%. No manejo desses casos, além do tratamento clínico, tem sido prática vigente o uso de craniectomia descompressiva (CD), com o objetivo de reduzir o efeito expansivo, diminuindo o risco de herniação cerebral e morte. Vários estudos avaliaram a eficácia dessa medida na redução de óbito, mas falharam em mostrar efeito significativo sobre o desfecho funcional. Assim como no manejo do AVC em geral, as condições socioeconômicas da população e o grau de desenvolvimento do país também podem estar associados a diferenças no desfecho dos pacientes submetidos a CD. No entanto, há carência de estudos em nosso meio que avaliem os fatores relacionados ao prognóstico e que possam mostrar quais as possíveis intervenções a serem feitas. Dessa forma, o presente estudo propõe-se a analisar, retrospectivamente, as características dos pacientes com AVC isquêmico que foram submetidos à CD na Unidade de Emergência do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), e identificar os preditores de capacidade funcional e óbito intra-hospitalar.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.790.405

Objetivo da Pesquisa:

Determinar os fatores associados ao melhor prognóstico (Escala Rankin modificada, eRm < 3 em 90 dias) nos pacientes com AVC isquêmico submetidos à craniectomia descompressiva.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Devido ao caráter retrospectivo deste estudo, os principais riscos aos participantes da pesquisa estão relacionados a exposição de suas informações confidenciais. Portanto, os pesquisadores irão garantir o anonimato e restrição ao acesso a dados pessoais dos pacientes, dentro dos parâmetros legais.

Informações relativas à identificação pessoal não serão colhidas; todas informações obtidas serão armazenadas em computador de uso exclusivo dos pesquisadores. Com essas medidas, os riscos de quebra de confiabilidade e confidencialidade e anonimato são minimizados.

Benefícios: Os participantes do estudo não terão benefícios diretos, embora sua participação poderá ajudar futuros pacientes acometidos por AVC isquêmico por oclusão de artéria cerebral média e potenciais candidatos à craniectomia descompressiva.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo observacional, unicêntrico, retrospectivo. Será realizada a análise de banco de dados prospectivo de acidentes vasculares cerebrais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com a seguinte justificativa:

1. Trata-se de pesquisa retrospectiva com o uso de dados provenientes de um projeto de pesquisa em vigência, referente a um banco de dados – REAVER (Registro de Acidente Vascular Encefálico de Ribeirão Preto) – no qual, inclusive, no período de 2014 a 2018, os pacientes, familiares ou responsáveis já assinaram TCLE para uso de informações pessoais, dentro dos direitos legais de anonimato.
2. Trata-se de pesquisa retrospectiva com o uso de dados eletrônicos da plataforma ATHOS do sistema HCFMRP, o qual será usado apenas nos casos em que informações essenciais estiverem faltando.
3. Em grande parte dos casos, possivelmente a maioria, devido a gravidade da doença estudada, os pacientes já vieram a óbito.
4. Dificil localização de familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o hospital e os consultórios dos médicos responsáveis.
5. Quando necessário haverá apenas abordagem por telefone junto aos participantes da pesquisa

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.790.405

ou familiares.

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1137017.pdf	13/07/2018 09:25:30		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoRevisado2.pdf	13/07/2018 09:24:40	Luiz Fernando Rodrigues de Oliveira	Aceito
Outros	2upc.pdf	11/07/2018 09:45:24	Luiz Fernando Rodrigues de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	3TCLEassinado.pdf	11/07/2018 09:44:18	Luiz Fernando Rodrigues de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	rosto.pdf	02/07/2018 19:59:54	Luiz Fernando Rodrigues de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 2.790.405

RIBEIRÃO PRETO, 30 de Julho de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

ANEXO F – Protocolo de Hemicraniectomia Descompressiva do HCFMRP-USP

PROTOCOLO DE HEMICRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA PARA AVC ISQUÊMICO MALIGNO DE ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA

Matheus Ballesterio, Soraia Ramos Cabette Fábio, Benedicto Oscar Colli,
Octávio Marques Pontes Neto.

INTRODUÇÃO

Os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVCi) geralmente englobam cerca de 80% dos eventos cerebrovasculares agudos. O território da artéria cerebral média (ACM) é o mais frequentemente envolvido. Em registros internacionais, em 2% dos casos de AVCi existe envolvimento de todo o território da ACM, ocasionando um importante edema cerebral com efeito de massa. A esse infarto cerebral que apresenta edema citotóxico tecidual de evolução rápida, com risco elevado de herniação cerebral e óbito, denomina-se infarto maligno de ACM.

Em nosso centro, os acidentes vasculares isquêmicos totalizam aproximadamente 65% do total dos eventos cerebrovasculares e, desses, até 10% evoluem para infartos malignos de ACM, caracterizados por isquemia maciça, edema, deslocamento do tronco cerebral, herniação uncal e óbito^{1,2}. Diferentes preditores de evolução desfavorável já foram identificados, tais como: hipodensidade precoce em mais de 50% do território de artéria cerebral média (ACM) e presença de isquemia em território de artéria cerebral posterior (ACP), artéria cerebral anterior (ACA) ou artéria coroidéia anterior (AchA). No entanto, fatores como: nível de consciência inicial, classificação do *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), náuseas e vômitos precoces e glicose sérica, apesar de mostrarem significância estatística em análises bivariadas, não foram conclusivas em análises multivariadas.³

Os AVCs malignos de ACM apresentam uma evolução clínica uniforme, com deterioração neurológica ocorrendo em 2 a 3 dias após o ictus⁴. Esses pacientes apresentam-se clinicamente com síndrome de AVC hemisférico (TACS de Bamford) que inclui hemiplegia, desvio forçado dos olhos, rotação cefálica e hemianopsia homônima contralateral à lesão. A deterioração progressiva da consciência acontece nos primeiros 2

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Idade menor que 60 anos
2. Evidência clínica de infarto da ACM classificação TACS de Bamford
 - Hemiparesia completa contralateral à lesão vascular
 - Hemianopsia homônima contralateral à lesão
 - Tendência a desvio oculocefálico para o lado da lesão
3. Diminuição no nível de consciência pontuando no item 1a da escala do NIHSS
4. Evidência tomográfica de infarto agudo extenso comprometendo >50% ACM com ou sem acometimento de ACA, ACP ou AchA do mesmo lado ou RNM com imagem em difusão mostrando infarto maior que 145cm³
5. Leito de retaguarda em terapia intensiva ou semi-intensiva

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Outras doenças incapacitantes prévias (músculo-esqueléticas, neurológicas, oncológicas ou clínicas)
2. Sinais de deterioração neurológica grave no momento da indicação da cirurgia (uma ou ambas as pupilas com midríase ou arreativas, sinais de descerebração ou decorticação)
3. Complicações clínicas graves
4. Rankin pré-mórbido maior ou igual a 2
5. Distúrbio de coagulação
6. Indisponibilidade de leito em UTI ou semi-intensivo
7. Instabilidade hemodinâmica no momento de indicação da cirurgia

TÉCNICA CIRÚRGICA¹²⁻¹⁴(FIGURA 1)

- 1- Incisão em ponto de interrogação invertido (*"Question mark"*) ou em *"T"* (Incisão de Ludwig G. Kempe), subgaleal, suficiente para expor desde o frontal até o occipital, e possibilitando a visualização da linha média.
- 2- Descolamento do periósteo e fáscia do músculo temporal pediculado.
- 3- Descolamento do músculo temporal em direção ao arco zigomático, expondo o *"key hole"*, ptério e astério.
- 3- Trepanações para efetuar a craniotomia fronto-têmporo-parieto-occipital com trépano disponível. Em casos de aderências da dura-máter ao osso (pacientes idosos ou tabagistas), realizar maior número de trepanações e descolar minuciosamente a dura-máter. Estender craniectomia com goiva de Leksell até assoalho da fossa média.
- 4- Abertura da dura-máter em *"estrela"*.
- 5- Hemostasia rigorosa.
- 6- Ancoramento do periósteo descolado sobre o cérebro e fixação com fio não-absorvível nas bordas.
- 7- Sutura da gálea e pele.
- 8- Sepultamento do *"flap"* ósseo no tecido subcutâneo abdominal, sobre a fáscia do músculo reto abdominal e oblíquo.

Figura 1 – Incisão em "T"(A). Incisão em "question mark" (B). Extensão da craniectomia e trepanações iniciais(C). Sepultamento ósseo em abdome(D) (Martin et al. 2004)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Hacke W, Schwab S, Horn M, et al. Malignant middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*. 1996;53:309–315.
- 2- Moulin DE, Lo R, Chiang J, Barnett HJM: Prognosis in middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 16:282–284, 1985.
- 3- Kasner SE, Demchuk AM, Berrouschot J, Schmutzhard E, Harms L, Verro P, Chalela JA, Abbur R, McGrade H, Christou I, Krieger DW. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke. *Stroke*. 2001 Sep;32(9):2117-23.
- 4- Bounds JV, Wiebers DO, Whisnant JP, Okazaki H. Mechanism and timing of deaths from cerebral infarction. *Stroke*. 1981;12:474-477.
- 5- Shaw CM, Alvord EC, Berry GR. Swelling of the brain following ischemic infarction with arterial occlusion. *Arch Neurol*. 1959;1:161-177.
- 6- von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Sartor K, Hacke W. Sensitivity and prognostic value of early computed tomography in middle cerebral artery trunk occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15:9-15.

- 7- Schneck MJ. Hemicraniectomy for hemispheric infarction and the HAMLET study: a sequel is needed. *Lancet Neurol* 2009 Apr;8(4):303-4.
- 8- Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W; DESTINY Study Group. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007 Sep;38(9):2518-256.
- 9- Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard JP, Boutron C, Couvreur G, Rouanet F, Touzé E, Guillon B, Carpentier A, Yelnik A, George B, Payen D, Bousser MG; DECIMAL Investigators. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke* 2007 Sep;38(9):2506-17.
- 10- Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedek P, Schwab S, Rothwell PM, Bousser MG, van der Worp HB, Hacke W; DECIMAL, DESTINY, and HAMLET investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 215–22
- 11- Gooch MR, Gin GE, Kenning TJ, German JW. Complications of cranioplasty following decompressive craniectomy: analysis of 62 cases. *Neurosurg Focus*. 2009 Jun;26(6):E9.
- 12- Delashaw JB, Broaddus WC, Kassell NF, Haley EC, Pendleton GA, Vollmer DG, Maggio WW, Grady MS. Treatment of right hemispheric cerebral infarction by hemicraniectomy. *Stroke*. 1990 Jun;21(6):874-81.
- 13- Martin Holland, MD, and Peter Nakaji, MD. Craniectomy: Surgical Indications and Technique. *Operative Techniques in Neurosurgery*, Vol 7, No 1 (March), 2004: pp 10-15
- 14- Ragel BT, Klimo P Jr, Martin JE, Teff RJ, Bakken HE, Armonda RA. Wartime decompressive craniectomy: technique and lessons learned. *Neurosurg Focus*. 2010 May;28(5):E2.