BRUNO BRAGA SISNANDO DA COSTA

**Glibenclamida na hemorragia subaracnoide
aneurismática: estudo prospectivo e randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Eberval Gadelha Figueiredo

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Bruno Braga Sisnando da
Glibenclamida na hemorragia subaracnóide
aneurismática : estudo prospectivo e randomizado /
Bruno Braga Sisnando da Costa. -- São Paulo, 2020.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Eberval Gadelha Figueiredo.

Descritores: 1.Hemorragia subaracnóide
2.Aneurisma intracraniano 3.Glibureto 4.Ensaio
clínicos

USP/FM/DBD-256/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

*A Otávia, companheira de todas as jornadas,
sem a qual me faltariam a paz e o amor que me cerca.*

*A Izabela, meu anjinho que me cativa e conforta a alma,
ao mesmo tempo, que me motiva para aos desafios da vida*

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus em sua infinita bondade por aquilo que já me reservou em minha vida.

Em segundo lugar, ao ilustríssimo homem, que mesmo sem me conhecer, recebeu-me com total humildade e disponibilidade, em um momento de aposta decisiva em minha carreira e que me proporcionou uma das maiores oportunidades de minha vida. Agradeço, assim, ao Prof. Dr Eberval Gadelha Figueiredo por ter aceitado ser meu orientador.

Aos pais, Salvador e Rosângela, pelo eterno amor e apoio que me direcionam, desde o início de minha caminhada até o presente. Da mesma forma, agradeço aos demais parentes Arthur, Leo, Zezé, Braguinha, Neno e Risete, que tenho como objetivo de proteger e guardar de tal forma, que isto me impulsiona conquistas cada vez maiores.

Aos companheiros, já em forma espiritual, mas que os sinto mais próximos do que nunca, a me abençoar a cada momento.

Às estrelas de uma constelação que brilha cada vez mais intensamente a todo instante, os amigos Fernanda, Camila, Julianne, Rita, Matheus, Rosa, Daniela, Carol e todos os demais astros que os circundam. O brilho de vocês é o que guia minha solitária embarcação, toda vez que o Sol se põe.

Ao novo companheiro de batalhas Nicollas, grande participante desta obra, o qual demonstra ser desde já um herói a ser espelhado e que terá feitos cada vez maiores no futuro.

Ao Serviço de Residência em Neurocirurgia do Hospital dos Servidores do Estado do Pará (Ophir Loyola), que tem um potencial fantástico, graças ao combustível da “força de vontade” que observamos em seus integrantes.

A Isabela Windlin, pela colaboração decisiva e apoio em todas as etapas seguidas.

A Thaís e Suely, pelo apoio imprescindível durante toda esta jornada.

A Magnólia, por ter literalmente estado a meu lado durante toda a confecção desta obra.

NORMALIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Quadros

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	4
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	6
3.1 Mortalidade por Ruptura de aneurisma intracraniano	7
3.2 Hemorragia subaracnoide: Incidência e Classificação	8
3.3 Conceito de vasoespasma	13
3.4 Epidemiologia do vasoespasma.....	14
3.5 Fisiopatologia do vasoespasma	14
3.6 Apresentação clínica do vasoespasma.....	17
3.7 Avaliação do vasoespasma	18
3.8 Prevenção do vasoespasma	19
3.9 Terapia de reversão do vasoespasma.....	20
3.10 Tratamento experimental do vasoespasma.....	21
3.11 Glibenclamida.....	25
3.11.1 Glibenclamida no acidente vascular isquêmico e edema cerebral	26
3.11.2 Glibenclamida no traumatismo crânio-encefálico.....	28
3.11.3 Glibenclamida em tumores cerebrais	29
3.11.4 Glibenclamida na hemorragia subaracnóidea.....	30
4 MÉTODOS	33
4.1 Desenho do estudo.....	34
4.2 Recrutamento e randomização.....	34
4.3 Segurança.....	37

4.4	Coleta de dados.....	37
4.5	Ética.....	38
4.6	Estatística.....	38
5	RESULTADOS	40
5.1	Caracterização	41
5.2	Análise univariada	43
5.3	Análise multivariada.....	46
5.4	Mortalidade.....	48
5.5	Avaliação neuropsicológica.....	49
6	DISCUSSÃO	51
6.1	Conhecimento atual sobre a eficácia da glibenclamida.....	52
6.1.1	Estudos com glibenclamida e o canal Sur1-Trpm4	52
6.1.2	Estudos com glibenclamida no edema cerebral pós-traumatismo ou pós-infarto.....	53
6.1.3	Efeito da glibenclamida na neuroproteção	53
6.2	Considerações sobre os desfechos.....	53
6.3	Efeito da glibenclamida sobre o vasoespasmo	55
6.4	Considerações sobre o intervalo de tempo de tratamento	56
6.5	Considerações sobre efeitos adversos.....	57
6.6	Efeito da glibenclamida sobre a qualidade de vida e performance cognitiva	59
6.7	Efeitos esperados no tratamento com glibenclamida	61
6.8	Limitações do estudo	62
7	CONCLUSÕES	63
8	REFERÊNCIAS.....	65
9	ANEXOS	89
10	APÊNDICES	96

LISTAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

ACA	Artéria cerebral anterior
ACI	Artéria carótida interna
ACM	Artéria cerebral média
AngioTC	Angiotomografia computadorizada
AVCi	Acidente vascular cerebral isquêmico
CD	Craniectomia descompressiva
CTP	Tomografia computadorizada por perfusão
DNIT	Déficit neurológico isquêmico tardio
DTC	Doppler transcraniano
ASD	Angiografia por subtração digital
ET-1	endotelina-1
HH	Hunt & Hess
HSA	Hemorragia subaracnóide
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
mFS	Escala modificada de Fisher
mRS	Escala modificada de Rankin
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NO	Óxido nítrico
RM	Ressonância magnética
SF-36	Questionário <i>Short Form Health Survey</i> 36
SNC	Sistema nervoso central
TC	Tomografia computadorizada
TCE	Traumatismo Crânio-Encefálico
WFNS	<i>World Federation of Neurological Surgeons</i>
ZO-1	Zona de Oclusão ou <i>Zona Occludens</i> tipo 1

QUADROS

Quadro 1 -	Escala de Hunt e Hess (HH) e a mortalidade perioperatória por categoria.	9
Quadro 2 -	Escala da World Federation of Neurological Societies (WFNS).	10
Quadro 3 -	Escala de Coma de Glasgow.	11
Quadro 4 -	Escala modificada de Rankin.	12
Quadro 5 -	Escala modificada de Fisher (mFS).	15
Quadro 6 -	Principais ensaios clínicos e metanálises de tratamento e prevenção de vasoespasma.	22
Quadro 7 -	Revisão dos principais estudos com glibenclamida no TCE e AVCi.	32

TABELAS

Tabela 1 -	Caracterização da amostra conforme o grupo de alocação.....	42
Tabela 2 -	Escala de Rankin modificada (mRS), conforme o grupo de alocação e seus desfechos à época da alta e após 6 meses	43
Tabela 3 -	Estratificação de tratamentos e complicações por grupo de alocação	45
Tabela 4 -	Regressão logística para identificação de variáveis associadas ao vasoespasmo	46
Tabela 5 -	Regressão ordinal para identificação de variáveis associadas com pior desfecho funcional após 6 meses (mRS 3-6).	47
Tabela 6 -	Avaliação neuropsicológica da qualidade de vida (SF-36) e performance cognitiva (MoCA) conforme o grupo de alocação.....	50
Tabela 7 -	Distribuição geral dos pacientes de acordo com o questionário SF-36.	90
Tabela 8 -	Distribuição geral dos pacientes de acordo com o teste MoCA em seus domínios.	91
Tabela 9 -	Tabela geral dos pacientes por sua alocação no processo de randomização.....	92

GRÁFICOS

Figura 1 -	O processo de randomização e alocação dos pacientes, assim como a primeira e última aferição de mRS e a avaliação neuropsicológica.....	36
Figura 2 -	Escala modificada de Rankin à alta hospitalar.	44
Figure 3 -	Escala modificada de Rankin aos 6 meses.	48

RESUMO

Costa BBS. *Glibenclamida na hemorragia subaracnóide aneurismática (GASH): estudo prospectivo e randomizado [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: Achados recentes sobre os benefícios da glibenclamida, como a significativa redução em danos neurológicos observados em modelos de isquemia cerebral, traumatismo craniano e hemorragia subaracnoide (HSA), com menor formação de edema e menor apoptose de neurônios hipocampais, assim como amenização significativa de danos à memória espacial, iniciaram uma nova era para estudos prospectivos em sulfoniluréias. **Objetivos:** Avaliar o papel da glibenclamida na evolução clínica de pacientes com HSA aneurismática, assim como estudar o impacto da glibenclamida na taxa de mortalidade, qualidade de vida e performance cognitiva em pacientes com HSA aneurismática. **Métodos:** Pacientes com confirmação radiológica de HSA proveniente de aneurisma cerebral, idade entre 18 e 70 anos e tempo de ictus inferior a 96 horas, foram alocados aleatoriamente em dois grupos, um para receber 5 mg de glibenclamida por 21 dias e outro para controle com placebo. Informações clínicas gerais, escala modificada de Rankin (mRS) na alta e após 6 meses de seguimento e o status cognitivo tardio (através do questionário SF-36 (*Short Form Health Survey*); *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) foram obtidos em ambos grupos. **Resultados:** 78 pacientes foram randomizados. Ambos grupos de alocação tiveram uma caracterização clínica semelhante. O grupo de intervenção apresentou menos ocorrência de vasoespasma clínico ($p=0,038$) em análise univariada, mas esta diferença não se manteve na análise multivariada ($p=0,202$). Não houve diferença entre os grupos em seu valor de mRS na alta, como também após 6 meses. Não houve diferenças estatísticas entre os grupos na análise neuropsicológica com os testes SF-36 e MoCA ($p=0,887$). **Conclusões:** Não foram observadas diferenças de desfecho cognitivo e funcional, assim como mortalidade em relação ao grupo placebo. Novos ensaios, maiores e multicêntricos, são necessários para se saber o exato papel desta medicação no tratamento da HSA.

Descritores: Hemorragia subaracnóide; Aneurisma intracraniano; Glibureto; Ensaios clínicos.

ABSTRACT

Costa BBS. *Glibenclamide in aneurysmatic subarachnoid hemorrhage (GASH): a prospective and randomized study* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade São Paulo”; 2020.

Introduction: Glibenclamide has been shown to improve outcomes in cerebral ischemia, traumatic brain injury, and subarachnoid hemorrhage (SAH). We sought to evaluate glibenclamide’s impact on mortality, functional and cognitive outcomes of patients with aneurysmatic SAH (aSAH). **Methods:** Patients with radiologically confirmed aSAH, aged 18 to 70, and presenting to the hospital within 96h of ictus, were randomly allocated to receive 5mg of glibenclamide for 21 days or placebo. Outcomes were mortality and functional status at discharge and 6 months, evaluated using the modified Rankin Scale (mRS) at discharge and after 6 months. Cognitive outcomes were studied at 6 months using the Short Form Health Survey (SF-36) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA). **Results:** 78 were randomized and allocated to glibenclamide (n = 38) or placebo (n = 40). Both groups were balanced regarding initial clinical characteristics. Patients of the intervention group presented less clinically defined vasospasm ($P = 0.038$) in univariate analysis, but this difference was not significant in the multivariable analysis ($P = 0.2$). There were no significant differences between groups regarding mortality, functional outcome at discharge and 6 months, or neuropsychological evaluations. **Conclusion:** No differences were observed regarding functional and cognitive outcomes compared to placebo. Larger and multicentric studies are needed to establish this drug's exact role in treating aSAH.

Descriptors: Subarachnoid hemorrhage; Intracranial aneurysm; Glyburide; Clinical trials.

1 INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A hemorragia subaracnóidea (HSA) resultante da ruptura de um aneurisma intracraniano é um tipo comum de acidente vascular cerebral (AVC), sendo de substancial relevância clínica e socioeconômica, afetando cerca de 600.000 pacientes anualmente no mundo ⁽¹⁾. A HSA responde por uma grande parte dos casos de morte e incapacidade permanente, particularmente por afetar um grupo mais jovem do que é visto para com os outros subtipos de acidente vascular. A morbimortalidade e morbidade combinada alcança mais de 50% dos casos, com 30% dos sobreviventes permanecendo incapazes. Adicionalmente, 20%-30% dos pacientes admitidos no hospital com bom quadro clínico, podem ter evolução ruim. Estas altas taxas de morbimortalidade são, sobretudo, relacionadas à extensão do sangramento e outras complicações, incluindo o vasoespasmo cerebral ⁽²⁾.

O tratamento clínico da HSA e suas complicações vem sendo muito ineficaz na evolução desses pacientes. Um bloqueador seletivo de canal de cálcio, a nimodipina, permanece como a única opção baseada em evidência para o tratamento da HSA, ainda que com benefícios limitados ⁽³⁾. Adicionalmente, déficits isquêmicos tardios representam a principal causa de debilitação neurológica após a ruptura de um aneurisma intracraniano, sendo a prevenção do vasoespasmo cerebral a chave para novos tratamentos farmacológicos ^(4, 5).

Atualmente há evidências experimentais e clínicas de que as sulfonilureias podem ter benefícios em pacientes com acidente vascular isquêmico agudo. Os efeitos pleiotrópicos neuroprotetores da glibenclamida vêm sendo melhor substanciados, desde a última década, em modelos animais experimentais e em humanos. Ao bloquear canais Sur1-Trpm4, que se tornam mais expressivos na vigência de alterações isquêmicas, a glibenclamida protege o endotélio vascular ao reduzir a formação de edema e a ocorrência de hemorragias secundárias, inibe a morte celular neuronal e exerce potentes efeitos anti-inflamatórios, assim como atua na preservação neuronal, especialmente, no hipocampo ^(6, 7, 8). Do mesmo modo, ensaios clínicos maiores vêm

demonstrando efeito positivo da glibenclamida no edema cerebral isquêmico, traumático e tumoral ^(9, 10, 11).

Até o momento, não há estudos clínicos para avaliar os benefícios da glibenclamida em HSA aneurismática. O intervalo entre 3 e 10 dias até a instalação do vasoespasma arterial após HSA oferece oportunidade única de intervenção antes que a isquemia ocorra. Destarte, investiga-se neste estudo o impacto do uso da glibenclamida na evolução de pacientes com HSA aneurismática. Esta informação demonstra-se relevante, visto que a HSA é uma condição prevalente e uma causa importante de incapacidade e morte. A falta de medidas farmacológicas que melhorem a evolução desses pacientes nesse cenário pode ser em parte preenchida pela glibenclamida com impacto clínico e socioeconômico significativo.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

1. **Objetivo primário:** Avaliar o papel da glibenclamida sobre a morbidade de pacientes com HSA aneurismática, medida pela escala de Rankin modificada na alta hospitalar e após 6 meses de seguimento.
2. **Objetivos secundários:** Demonstrar a eficácia e a segurança da glibenclamida na taxa de mortalidade, qualidade de vida e performance cognitiva em pacientes com HSA aneurismática.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Mortalidade por Ruptura de Aneurisma Intracraniano

Um aneurisma intracraniano é uma condição que afeta diversas pessoas em todo o mundo, levando a graves desfechos clínicos, causados por sua ruptura e elevação aguda da pressão intracraniana ^(12, 13).

Dor de cabeça, que constitui aproximadamente, 2% de todos os atendimentos de urgência, é a queixa inicial principal no atendimento desta enfermidade. Destes pacientes, quase 1% terá HSA, que se apresenta como cefaleia de início súbito, ou dor em “trovoada”, assim como rigidez de nuca, hipertensão arterial, mesmo que por vezes, possa ser acompanhada de um exame neurológico normal ^(12, 13, 14).

Alguns dos vastos diagnósticos diferenciais para essa dor de cabeça súbita, denominada “trovoada” ou “*thunderclap*”, são: trombose venosa central, dissecação arterial cervical, hipotensão espontânea intracraniana, apoplexia pituitária, hematoma retroclival, crise aguda hipertensiva, sinusite complicada aguda, infecções na face, hidrocefalia, tumores do sistema nervoso central, entre outros. Mesmo a evidência desse tipo de cefaleia sem a confirmação radiológica de HSA, pode ser um achado denominado “cefaleia sentinela”, que pode representar um risco futuro de ruptura ^(15, 16, 17, 18).

Estima-se que, em até 5%-15%, a HSA pode ser diagnosticada tardiamente, o que confere piores desfechos, destacando-se aqui a importância de reconhecimento precoce e tratamento adequado ⁽¹⁴⁾.

A mortalidade frente à ruptura de um aneurisma cerebral é de aproximadamente 30%-40%, com outros 30% sobrevivendo ao custo de graves déficits neurológicos. Dez a quinze por cento dos pacientes com HSA morrem precocemente, antes mesmo de chegarem ao hospital e a mortalidade intra-hospitalar é de quase 30%, totalizando uma possível mortalidade em 30 dias que chega a 40% ⁽¹⁷⁾.

3.2 Hemorragia Subaracnoide: Incidência e Classificação

A HSA ocorre com incidência anual de aproximadamente nove pessoas por 100.000 habitantes por ano nos Estados Unidos da América (EUA) e com uma incidência mundial de 600.000 novos casos por ano ⁽¹⁹⁾. Embora a maioria dos casos espontâneos de HSA deva-se à ruptura de aneurismas cerebrais, dentre as hemorragias não espontâneas o traumatismo crânioencefálico (TCE) continua como a causa mais comum de HSA, em geral ^(20, 21).

Oitenta e cinco por cento das HSAs espontâneas resultam da ruptura de aneurismas saculares, presentes habitualmente nos vasos que constituem o “Polígono de Willis”. Uma vez idealmente simétrico ao plano sagital, o Polígono de Willis é composto de segmentos anterior e posterior. O segmento anterior é composto pelo par anterior das artérias cerebrais anteriores (ACA), a artéria comunicante anterior (ACoA), e as artérias carótidas internas pareadas. Oitenta e cinco por cento dos aneurismas rotos surgem desse segmento anterior, contra os 15% restantes que surgem da circulação posterior, que é composta pela artérias comunicantes posteriores (ACoP) e artérias cerebrais posteriores (ACP) que se originam no término da bifurcação da artéria basilar ^(22, 23, 24).

Atualmente, acredita-se que os aneurismas desenvolvam-se gradualmente, não sendo considerados necessariamente congênitos, como se acreditava previamente. Eles se desenvolvem mediante a presença ou exposição a fatores de risco como: história familiar de primeiro grau, história pessoal de HSA, tabagismo, alcoolismo e uso de drogas ilícitas ⁽²⁵⁾. Outros fatores de risco inerentes a doenças de base ou etnias também podem ser citados como: etnia japonesa e finlandesa, rins policísticos, síndrome de *Ehlers-Danlos*, *pseudoxanthoma elasticum*, displasia fibromuscular, anemia falciforme, deficiência de alfa-1-antitripsina, entre outros ^(23, 25). A presença de um aneurisma não-roto é quase sempre clinicamente silenciosa, exceto quando o tamanho do aneurisma determina efeito compressivo sobre estruturas adjacentes, a exemplo do que pode ocorrer entre o terceiro nervo craniano e os aneurismas de ACoP ⁽²⁶⁾.

O risco de ruptura aumenta à medida que o tamanho do aneurisma aumenta, por exemplo, aneurismas maiores que 10 mm de diâmetro são cinco vezes mais propensos a romper do que os menores. O risco anual de ruptura para aneurismas <10 mm é em torno de 0,7% ⁽²³⁾.

Duas escalas amplamente utilizadas para avaliar a gravidade clínica de HSA são a escala de *Hunt & Hess* (Quadro 1) e a *World Federation of Neurological Surgeons* (WFNS) ⁽²⁷⁾ (Quadro 2). Em ambas as escalas, há uma correlação entre maiores escores e piores desfechos dos pacientes. Estas escalas devem ser usadas para orientar o tratamento em conjunto com outras informações, como tamanho e a localização do aneurisma, assim como a condição clínica geral do paciente ^(24, 25, 28, 29, 30).

Quadro 1 - Escala de Hunt e Hess (HH) e a mortalidade perioperatória por categoria

Hunt & Hess (HH)	
0 -	Aneurisma não roto.
I -	Assintomático ou cefaléia mínima e rigidez nuchal mínima.
II -	Cefaleia moderada a severa, rigidez nuchal, sem déficits neurológicos exceto por paralisia de nervos cranianos.
III -	Sonolência, confusão, déficits focais moderados
IV -	Estupor, Hemiparesia moderada ou severa, rigidez precoce em decerebração, distúrbios vegetativos.
V -	Coma profundo, rigidez em decerebração, aparência moribunda.
Índice de mortalidade perioperatória referente a Hunt & Hess (%)	
0 -	0-5 %
I -	0-5 %
II -	2-10 %
III -	10-15 %
IV -	60-70 %
V -	70-100 %

Quadro 2 - Escala da World Federation of Neurological Surgeons (WFNS)

World Federation of Neurological Surgeons (WFNS)	
Grau 1 -	ECG de 15, sem déficit focal
Grau 2 -	ECG de 13 ou 14 sem déficit focal
Grau 3 -	ECG de 13 ou 14 com déficit focal
Grau 4 -	ECG de 7-12
Grau 5 -	ECG de 3-6

A escala de coma de Glasgow (ECG) (Quadro 3), mais apropriada para classificar a gravidade de traumatismos cranioencefálicos (TCE) em unidades de urgência, fica em segundo plano na vigência de HSA, mas seu uso pode ser útil na fase de diagnóstico da doença, especialmente para os graus mais baixos ⁽³¹⁾.

Quadro 3 - Escala de Coma de Glasgow

Escala de coma de Glasgow (ECG)	
Abertura Ocular	
4 -	Olhos abrem espontaneamente.
3 -	Olhos se abrem ao comando verbal.
2 -	Olhos se abrem por estímulo doloroso.
1 -	Olhos não se abrem por nenhum motivo.
Melhor resposta verbal	
5 -	Orientado. (O paciente responde coerentemente e apropriadamente às perguntas sobre seu nome e idade, onde está e porquê, a data, etc).
4 -	Confuso. (O paciente responde às perguntas coerentemente, mas há alguma desorientação e confusão).
3 -	Palavras inapropriadas (Fala aleatória, mas sem diálogo).
2 -	Sons ininteligíveis (Gemendo, grunido, sem articular palavras).
1 -	Ausente.
Melhor resposta motora	
6 -	Obedece a ordens verbais. (O paciente faz coisas simples quando lhe é ordenado.)
5 -	Localiza estímulo doloroso.
4 -	Retirada inespecífica à dor.
3 -	Padrão flexor à dor (decorticação).
2 -	Padrão extensor à dor (descerebração).
1 -	Sem resposta motora.
Interpretação	
Pontuação total: de 3 a 15	
• 3 =	Coma profundo.
• 4 =	Coma profundo.
• 7 =	Coma intermediário.
• 11 =	Coma superficial.
• 15 =	Normalidade.

Ao buscar uma forma para se avaliar o desenvolvimento clínico funcional dos pacientes acometidos por HSA, grande parte dos grandes ensaios clínicos em acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) faz uso da escala modificada de Rankin (mRS)(Quadro 4), apesar da variabilidade interexaminador, a escala apresenta pontos

fortes na praticidade de seu uso e em sua ampla cobertura de situações clínicas que vão desde a ausência de sintomas à morte ⁽³²⁾.

Quadro 4 - Escala modificada de Rankin

Escala modificada de Rankin (mRS)	
0.	Sem sintomas
1.	Nenhuma deficiência significativa a despeito dos sintomas - Capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais.
2.	Leve deficiência - Incapaz de conduzir todas as atividades de antes, mas é capaz de cuidar dos próprios interesses sem assistência.
3.	Deficiência moderada – Requer alguma ajuda, mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador).
4.	Deficiência moderadamente grave – 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.

Entre os dados de história clínica identificam-se: náuseas, vômitos, dor cervical, fotofobia, perda de consciência e sobretudo, cefaleia súbita severa, dita como a pior de toda a vida. Nos achados de exame físico, observamos alteração do estado mental, meningismo, paresia dos terceiro e sexto nervos cranianos, abulia, nistagmo, ataxia, vertigem, hemiparesia, afasia, negligência, fraqueza em membros, até mesmo hemorragia intraocular (Síndrome de Terson) ^(33, 34).

Atualmente, sabemos que os efeitos da HSA não se limitam somente ao cérebro, havendo descrições sobre seu efeito indireto em pulmões, coração e rins, provocando uma sobrecarga hemodinâmica, fruto de uma hiperativação do sistema nervoso autônomo simpático e determinação de uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), que pode ocorrer em até 60% dos pacientes ^(35, 36).

O exame radiológico inicial para diagnóstico é a Tomografia Computadorizada (TC) de crânio, que comumente demonstra uma imagem hiperdensa que preenche em maior ou menor grau os espaços subaracnoides, com ou sem hematomas associados.

Em caso de exame de TC normal, pode-se optar por punção liquórica para se detectar a existência de hemácias crenadas. Havendo a confirmação, tanto por punção ou TC, torna-se imperativo o uso de exames para avaliação da arquitetura arterial cerebral, como angiotomografia (AngioTC) ou angiografia por subtração digital (ASD). Para um bom estudo, é necessário se estabelecer a adequada localização do aneurisma em relação à base do crânio (a exemplo, o processo clinóideo anterior), assim como sua morfologia e vasos aferentes, eferentes e colaterais ^(37, 38, 39).

Os aneurismas intracranianos podem ser tratados usando técnicas cirúrgicas diretas, acessos endovasculares, estratégias híbridas combinadas, ou técnicas indiretas, como procedimentos de revascularização ou oclusão de vasos ^(15, 16, 40). O tratamento padrão deve ser definido por uma equipe multidisciplinar de neurocirurgiões e neurointervencionistas, para se selecionar a melhor estratégia de oclusão do aneurisma cerebral. O objetivo do tratamento é obliterar o aneurisma em seu colo, enquanto o fluxo em sua artéria de origem seja mantido ou derivar e interromper o fluxo desta artéria ^(18, 41, 42, 43, 44).

3.3 Conceito de Vasoespasmo

O vasoespasmo cerebral é um evento que está contido dentro do espectro de abrangência de um fenômeno maior, denominado “Déficit neurológico isquêmico tardio” (DNIT). Após a ocorrência de HSA, uma série de mecanismos inflamatórios e citotóxicos ainda não completamente compreendidos são acionados no espaço subaracnoide e no tecido cerebral. Seis são os principais eventos finais desta cascata: constrição da micro e macrocirculação (vasoespasmo propriamente dito), formação de microtrombos em arteríolas e capilares distais, disfunção da barreira hematoencefálica, edema vasogênico e citotóxico, isquemia alastrante cortical e por fim, apoptose neuronal e endotelial ⁽¹⁾.

Estes seis eventos, em conjunto com as alterações sistêmicas provocadas pela hemorragia cerebral, são os determinantes da piora clínica progressiva observada ao longo das 2 semanas seguintes ao quadro ictal ⁽³⁾.

3.4 Epidemiologia do Vasoespasmo

Na vigência de sangramentos traumáticos, tumorais e ruptura de malformações arteriovenosas (MAVs), o vasoespasmo é um evento raro. No caso de rupturas aneurismáticas, por sua vez, há a oposta e intrigante observação de que este evento é frequente, chegando-se à incidência de 50%-90%. Observa-se esse efeito em angiografia, em qualquer grau de intensidade, em até 2/3 dos pacientes, com metade destes apresentando evolução sintomática e metade dos acometidos exibindo infarto cerebral ⁽⁴⁵⁾. O infarto cerebral é ainda mais prevalente em pacientes de idades avançadas, presença de diabetes e/ou hipertensão, aneurismas maiores, febre e um péssimo quadro neurológico à admissão ^(46, 47).

Entre os achados clínicos de maior prevalência para instalação de vasoespasmo estão: perda de consciência no momento do quadro ictal, baixo status neurológico à admissão, préexistência de diabetes e/ou hipertensão, a espessura do coágulo, uso de drogas e tabagismo ^(48, 49). Sangramentos provenientes das porções distais da artéria cerebral anterior (ACA) parecem ter risco superior de vasoespasmo ⁽⁵⁰⁾. Casos de hemorragia perimesencefálica ou pré-pontina, por tratarem-se de sangramentos de baixo volume, não aumentam o risco de vasoespasmo ⁽⁵¹⁾.

Entre as modalidades terapêuticas ainda não há consenso sobre aquela que oferece maior risco para vasoespasmo, alguns estudos apontam para a embolização como sendo de menor risco ⁽⁵²⁾, ao passo que outros estudos indicam a cirurgia como a modalidade com menor risco. A presença de ruptura intraoperatória de aneurisma, a princípio, não eleva o risco de vasoespasmo ⁽⁵³⁾.

3.5 Fisiopatologia do Vasoespasmo

Vasoespasmo é dividido entre **vasoespasmo angiográfico** e **vasoespasmo clínico**. O vasoespasmo angiográfico ocorre uma semana após o evento de HSA e corresponde a um estreitamento exclusivamente arterial, que é observado em exames de neuroimagem, especialmente a angiografia cerebral. Por sua vez, o vasoespasmo clínico, corresponde ao efeito clínico de estreitamento dos vasos, estando contido

dentro do espectro denominado DNIT. O vasoespasmo pode ser focal ou difuso, assim como classificado em leve, moderado e grave e costuma ocorrer somente em artérias intradurais.

O maior fator de risco para o desenvolvimento de vasoespasmo é a presença de grandes coágulos pós-HSA. A escala modificada de Fisher (mFS) (Quadro 6) interpreta a presença de coágulos subaracnóideos e sua relação com aparecimento de déficit isquêmico tardio, tal qual seu prognóstico ^(54, 55).

Quadro 5 - Escala modificada de Fisher (mFS)

Escala Modificada de Fisher (mFS)	
0.	Sem evidência de HSA (baixíssimo risco de vasoespasmo).
1.	HSA fina e sem hemorragia intraventricular (baixo risco de vasoespasmo).
2.	HSA fina e com hemorragia intraventricular (moderado risco de vasoespasmo).
3.	HSA espessa e sem hemorragia intraventricular (elevado risco de vasoespasmo).
4.	HSA espessa e com hemorragia intraventricular (elevadíssimo risco de vasoespasmo).

O mecanismo de formação do vasoespasmo consiste na contração persistente da musculatura lisa das artérias. A liberação e reabsorção de hemoglobina do coágulo subaracnóideo determina a conjunta liberação de cálcio localmente e a ativação das cadeias leves de miosinoquinase, determinando assim fosforilações das cadeias leves de actina-miosina e o consequente encurtamento destas estruturas de actina e miosina, o que resulta na contração de musculatura lisa. Este evento mencionado é agudo e tende a ocorrer nos primeiros dias após o sangramento, mas ainda não é o suficiente para explicar totalmente a formação de vasoespasmo e seu efeito clínico ^(56, 57). Outros mecanismos que podem determinar a persistência desta contratura vascular, são sugeridos: dano à camada íntima do vaso, mionecrose da camada média, dano estrutural às paredes que determinem vacuolização endotelial ou perda das zonas de oclusão tipo 1 (ZO-1) ou “*Tight Junctions*” ⁽⁵⁸⁾.

Com base no conhecimento atual, a lesão do endotélio é o ponto chave na determinação do espasmo. Mecanismos que propiciem a redução na síntese de óxido

nítrico (NO), um importante vasodilatador capilar e a produção aumentada de endotelina-1 (ET-1), um peptídeo de alto poder vasoconstritor, são os principais agentes propiciadores desse fenômeno ⁽⁵⁹⁾. Entre os agentes agressores ao endotélio, podem-se citar a metemohemoglobina formada no local do sangramento, radicais hiperóxidos e peróxidos lipídicos, estes últimos sendo lesivos também à musculatura lisa vascular ^(60, 61).

A importância de NO na formação do vasoespasmo está documentada nos modelos experimentais sobre o assunto. São observadas a disfunção da NO-sintetase em vasos espásticos (endotélio e adventícia), reversão do vasoespasmo frente a presença de NO exógeno, sequestro de NO pela oxiemoglobina e redução dos nitritos no líquido cérebrorraquidiano (LCR) ^(62, 63, 64, 65). A endotelina-1 (ET-1) também foi detectada com agente determinante nos modelos experimentais, de modo que a inibição de sua produção pode prevenir a formação de vasoespasmo ⁽⁶⁶⁾. Outra observação importante da ET-1 foi sua detecção em níveis elevados no LCR de pacientes acometidos por vasoespasmo e isquemia cerebral ^(67, 68).

Outro fenômeno descrito é a participação de citocinas e outros fatores inflamatórios que determinem alterações químicas e elétricas na musculatura lisa vascular, um processo denominado de **remodelação vascular** ⁽⁶⁷⁾. Interleucinas inflamatórias, moléculas de adesão intercelular e genes reguladores de matriz estão entre os fatores capazes de alterar a conformação vascular e assim potencializar os efeitos do vasoespasmo, algo que também pode explicar as diferenças de predisposição entre distintos indivíduos ^(69, 70). A citocina interleucina-6 já foi medida no LCR de alguns pacientes com vasoespasmo e é apontada por um estudo, como um bom fator preditor ⁽⁷¹⁾.

Acredita-se, portanto, que o processo de vasoconstrição seja bifásico, ou seja, uma fase aguda determinada logo após o sangramento, em que o NO e a ET-1 são os grandes protagonistas, e uma fase tardia ou crônica, que é propiciada pelo fenômeno de remodelação inflamatória vascular ⁽⁷²⁾.

A despeito de todos os mecanismos de vasoespasmo elucidados, o determinante final para a ocorrência de isquemia cerebral também precisa passar pela presença de boa circulação cerebral colateral, adequada pressão sanguínea e volume

circulatório, bom hematócrito e outras demais condições clínicas do paciente. Do mesmo modo, os demais componentes da síndrome DNIT, como apoptose neuronal, depressão cortical alastrante, trombose capilar e disfunção da barreira hematoencefálica, estarão atuando em conjunto ao vasoespasmo na deterioração neurológica destes pacientes ⁽¹⁾.

3.6 Apresentação Clínica do Vasoespasmo

As alterações clínicas iniciais do vasoespasmo são sutis e progressivas. Costumam estar presente dentro de uma semana, podendo estabelecer-se em até 14 dias (tempo médio). Iniciam-se por alteração de linguagem, alteração do humor, sonolência e/ou déficits motores sutis, progredindo em seguida para quadro de agitação psicomotora e subsequente rebaixamento do nível de consciência. Obviamente, a área em sofrimento isquêmico é o maior determinante da velocidade e peculiaridade deste quadro clínico ⁽⁷²⁾.

Neste momento, é importante a observação clínica rigorosa do nível de consciência, com rotineiras reavaliações e estímulo à conversação e interação com o examinador. Fica claro então, que esta medida não é aplicável a doentes com um quadro neurológico grave à apresentação, assim como aos pacientes em coma. Nestes casos, outras medidas de monitorização deverão ser utilizadas, conforme discutido posteriormente. No entanto, é imprescindível nestes pacientes, que diagnósticos diferenciais de piora neurológica sejam objetivamente descartados, como: ressangramento do aneurisma, edema cerebral, hidrocefalia, sepse, hipoxia, hiponatremia, etc. Deve ser lembrado que todos os mecanismos descritos na síndrome DNIT, estão agindo também em conjunto para o agravamento neurológico desses pacientes ⁽⁷²⁾.

3.7 Avaliação do Vasoespasmo

Uma vez diante de um quadro suspeito de vasoespasmo e descartando-se as outras causas de possível piora neurológica, alguns exames podem orientar o tratamento, entre eles, o Doppler transcraniano (DT), a tomografia de crânio e a angiografia, etc.

O DT mostrou-se um importante preditor da ocorrência de vasoespasmo, desde que realizado nos primeiros dias após uma HSA ⁽⁷³⁾. O DT funciona com o princípio de que o estreitamento arterial provoca aumento da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral, com isso, há uma diferença entre as ondas emitidas e as refletidas captadas no sensor. É um exame que pode ser aplicado à beira do leito, sendo não invasivo e de fácil manejo para uso diário. É útil para demonstrar espasmo de artérias proximais ao compará-las com as demais artérias distais ⁽⁷⁴⁾.

No DT, o estudo das velocidades é o que aponta para o diagnóstico de vasoespasmo, ou seja, um aumento comparativo de velocidade entre ACM versus ACI maior que 120 cm/s é indicativo de vasoespasmo, ao passo que um valor maior que 200 cm/s demonstra vasoespasmo grave. O *índice de Lindegaard*, demonstrado pelo DT, é uma razão que divide a velocidade de ACM pela de ACI e resultados acima de três são consistentes com vasoespasmo ⁽⁷⁵⁾.

Outros estudos como: tomografia por emissão de próton único, tomografia por emissão de pósitrons, espectroscopia por “quase-infravermelho” (*Near-infrared spectroscopy*), ressonância magnética (RM) por difusão/perfusão e a TC por perfusão ou *CT-perfusion* (CTP), que, exceto pela CTP, são excelentes para detecção de isquemia precoce, mas são exames de grande logística para sua realização em pacientes críticos, logo têm baixa aplicabilidade ^(76, 77, 78). A CTP, ao contrário, trata-se de exame de rápida execução, acessibilidade pronta e pode ser associada à angiografia, de modo que haja a injeção de contraste, sendo feita em bolus, e a análise comparativa das perfusões de todas as áreas, pode, assim, detectar áreas de baixo fluxo ⁽⁷⁹⁾.

Os métodos de maior abrangência e qualidade diagnóstica são a angiografia por subtração digital (ASD) e a angiotomografia computadorizada de alta resolução

(AngioTC), sendo ainda a ASD superior a AngioTC, mas, em razão desta ser de rápida aplicação, pode ser utilizada, como “screening” de vasoespasma antes mesmo da ASD, que é um exame invasivo e que demanda maior tempo. A angiorressonância (AngioRM) poderia no quesito qualidade ser incluída aos demais, mas possui restrição logística para pacientes críticos e não é adequada para demonstração de imagens de vasos menores distais ^(80, 81).

Na ASD, o vasoespasma apresenta-se como um estreitamento concêntrico, que pode ser focal, difuso ou segmentar, podendo ser classificado em leve (até 25%), moderado (25%-50%) ou grave (acima de 50%), sendo esta classificação baseada na comparação com os exames realizados previamente. Há também o conceito de “vasoespasma precoce”, ou seja, deriva da presença de vasoespasma no exame de ASD dentro das primeiras 48 horas após HSA ou este identificado no exame de admissão, o que representa risco elevado de deterioração neurológica ⁽⁸²⁾.

3.8 Prevenção do Vasoespasma

Medidas atuais de controle do vasoespasma podem reduzir a mortalidade para valores até menores que 10%, mas este continua sendo o líder das causas de péssima evolução dos pacientes com ruptura de aneurisma cerebral ⁽⁸³⁾.

Há uma forte tendência à contração de volume nos pacientes pós-HSA, de tal maneira que esta hipovolemia deve ser agressivamente tratada. Não há, no entanto, demonstração de benefício com a indução profilática de hipervolemia, mesmo nos pacientes com função renal normal ⁽⁸⁴⁾. Deve se atentar também para a correção da natremia, visto que aumentos agudos de pressão intracraniana podem determinar a “síndrome cerebral perdedora de sal”, que leva à importante natriurese e consequente hipovolemia ⁽⁸⁵⁾.

Demais medidas determinantes na redução dos efeitos do vasoespasma e isquemia cerebral tardia são: correção de anemia (com hemoglobina acima de 9,6 d/l), oxigenação adequada, euglicemia, uma leve hipertensão arterial (pós-tratamento do aneurisma) e correção de eletrólitos ^(86, 87).

Atualmente, a nimodipina, na dose de 60 mg por via oral ou sonda, a cada 4h por 3 semanas, constitui medida profilática consagrada do vasoespasma. Ao demonstrar benefício comprovado estatisticamente, embora seja um efeito modesto, a nimodipina reduz a incidência de vasoespasma clínico em 10% e com efeito ainda menor sobre o espasmo angiográfico. A droga age antagonizando canais de cálcio diidropiridina-sensíveis (Tipo-L), promovendo assim um relaxamento da musculatura lisa arterial, mas seu mecanismo de ação no vasoespasma, ainda não está completamente compreendido, acreditando-se, então, em um papel neuroprotetor ^(5, 88).

A angioplastia profilática por balão não possui nível de evidência significativo para uso na prática atual, uma vez que estudos não demonstraram diferença entre doentes tratados com esse procedimento e o grupo controle, documentando-se ainda casos de óbito pós-intervenção ⁽⁸⁹⁾.

3.9 Terapia de Reversão do Vasoespasma

Uma vez detectado vasoespasma angiográfico, medidas de resgate ou reversão do estreitamento vascular podem ser tomadas, embora ainda não exista consenso sobre o início e a manutenção destes tratamentos. A terapia do triplo “H”, consiste de hipervolemia, hipertensão e hemodiluição, pode ser realizada então, para melhorar o débito cardíaco, aumentar a perfusão cerebral e melhorar o transporte de oxigênio por meio da redução da viscosidade sanguínea. A terapia está indicada sempre que houver detecção ou forte suspeita de vasoespasma ⁽⁹⁰⁾.

A expansão volumétrica é feita com cristaloides e pode ser iniciada logo no início do quadro ictal, buscando uma pressão venosa central entre 8-10 mmHg. A hipertensão induzida, feita pela administração de vasopressores (Noradrenalina), é mais efetiva e menos arriscada do que hipervolemia, mas esta só deve ser iniciada após tratamento do aneurisma ⁽⁹¹⁾. O alvo pressórico a ser atingido é cerca de 200 mmHg na pressão sistólica. Vale a pena ressaltar que há estudos que mostram não haver aumento das chances de sangramento em caso de concomitantes aneurismas não rotos ⁽⁹²⁾, embora não haja consenso sobre isto.

No caso de falha da terapia triplo H hemodinâmica, havendo persistência dos sinais de isquemia, mesmo após alguns dias de hipertensão induzida ou no caso de pacientes com status de fragilidade cardiopulmonar, há a possibilidade de tratamento endovascular direto do vasoespasma, mas somente após afastado o diagnóstico de grandes infartos. Tomando-se como base o estreitamento segmentar angiográfico, o quadro clínico e os achados de DT, pode-se com segurança promover a dilatação endovascular das artérias carótidas, basilar ou primeiro segmento de ACM, de preferência nas 2 primeiras horas de instalação dos sintomas. É importante que se selecione um balão de diâmetro tolerável pela artéria e que se descarte a possibilidade de uma artéria hipoplásica, no intuito de se evitar a ruptura. A eficácia do método por balão é de 100% em séries recentes, com apenas 1% de complicação ^(93, 94).

Na presença de vasoespasma em artérias mais distais, é possível o tratamento com milrinona intraarterial, que é um inibidor seletivo de fosfodiesterase-3, que pode ser administrado por meio de microcateter em infusões lentas entre 30 e 40 minutos. Vale a pena ressaltar que, após estas intervenções a terapia triplo H deve ser mantida até o fim do período de vasoespasma ^(95, 96).

3.10 Tratamento Experimental do Vasoespasma

Conforme visualizado nos dados do Quadro 6, inúmeras foram as propostas no campo da prevenção e tratamento do vasoespasma, mas só a nimodipina, atualmente, atingiu um bom nível de evidência para seu uso na prática clínica.

Quadro 5 - Principais ensaios clínicos e metanálises de tratamento e prevenção de vasoespasma

Autores	Medicação	Amostra (n)	Mecanismo	Resultados
Allen, et al. 1983 ¹²²	Nimodipina	125	Antagonista de canal de cálcio	Menor mortalidade no GT
Lanzino et al. (1999-1 e 1999-2) ^{133, 134}	Mesilato de tirilazad	819	Aminoesteroide sintético	Menos vasoespasma no GT, mas sem diferença em mortalidade e escalas funcionais
Barth et al. (2007) ¹²⁶	Nicardipina	32	Vasodilatador aplicado nas cisternas cerebrais	Menor mortalidade e melhor mRS
Mees et al. (2012) ⁸⁸	Sulfato de Magnésio	1204	Agente neuroprotetor	Sem diferença clínica entre os grupos
Macdonald et al. 2011 ¹¹²	Clazosentan	1157	Antagonista de receptor de endotelina-1	Sem diferença clínica e mortalidade entre os grupos
Tseng et al. (2005) ¹¹⁷	Pravastatina	80	inibição da 3-hydroxyl-3-metilglutaril coenzima A redutase	Redução de DNIT, distúrbios de autorregulação DTC e mortalidade no GT
Shen et al. (2019) ¹²¹	Estatinas	776	inibição da 3-hydroxyl-3-metilglutaril coenzima A redutase	Eficácia na redução de DNIT e mortalidade

(GT: grupo tratado)

Vários estudos voltaram-se a buscar formas de dissolver ou elevar o *clearance* de coágulos nas cisternas aracnoides pós-sangramento. O uso de ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rTPA) e de uroquinase foram sugeridos, como potenciais redutores do efeito de massa de coágulos cisternais, mas seu emprego em um cérebro pós-HSA, friável e edemaciado vem sendo evitado até o momento ⁽⁹⁷⁾. Foram propostas: “terapia cinética”, que incluía uso de trombolítico em cisterna seguido por “chacoalhamento da cabeça” ⁽⁹⁸⁾, fibrinólise intraventricular ⁽⁹⁹⁾, drenagens ventriculares ⁽¹⁰⁰⁾, assim como drenagem lombar simples ⁽¹⁰¹⁾ e fenestrações da lâmina terminalis pós-clipagem ⁽¹⁰²⁾, todos estes apresentando efeitos benéficos em estudos unicêntricos.

Mesmo em grandes estudos multicêntricos intercontinentais, como o de mesilato de tirilazad em altas doses ^(103, 104), os resultados de melhora clínica comparativa só foram possíveis após a análise de subgrupos (HH IV e V), mesmo que, modestamente, mas, sem impacto sobre a redução de mortalidade. O tirilazad continua sem evidência que indique seu uso em HSA até o momento ⁽¹⁰⁵⁾.

Os mais diferentes mecanismos de DNIT já receberam propostas de tratamento. A exemplo, um estudo utilizou heparina endovenosa nos 10 primeiros dias pós-HSA, com efeito positivo na redução do efeito clínico do vasoespasmó e na isquemia cerebral. O efeito, considerado pleiotrópico, foi atribuído ao antagonismo da droga frente aos mecanismos fisiopatológicos da microtrombose vascular ⁽¹⁰⁶⁾.

O efeito neuroprotetor e potencialmente vasodilatador do sulfato de magnésio (MgSO₄) já foi extensamente estudado, inclusive com estudos placebos controlados fase-3 ^(107, 108) e metanálises ⁽¹⁰⁹⁾, mas nenhum deles foi capaz de sustentar a viabilidade dessa hipótese, logo não há nível de evidência adequado para seu uso na prática atual.

Conforme já mencionado, o papel da ET-1 é de suma importância na determinação do vasoespasmó. Nesse intuito, alguns estudos propuseram drogas para antagonizar os efeitos da elevação da ET-1, como o clazosentan, que demonstrou resultados promissores em estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, fase-2 ^(110, 111), sendo posteriormente investigado em outro estudo multicêntrico fase-3 ⁽¹¹²⁾. Na dose endovenosa de 5 mg/h não foi observado efeito positivo sobre o vasoespasmó ou a isquemia tardia, mas efeitos adversos como edema agudo de pulmão, anemia e hipotensão foram detectados. Um terceiro estudo foi iniciado ⁽¹¹³⁾, mas, em seguida, interrompido em razão da apresentação dos resultados finais do segundo, haja vista que este utilizava dose maior de clazosentan (15 mg/h), embora tenha demonstrado significativa redução da morbidade associada ao vasoespasmó. Logo, não há ainda nível de evidência para o uso do clazosentan.

As estatinas são agentes que agem pela inibição da 3-hydroxyl-3-metilglutaril coenzima A redutase, objetiva reduzir os níveis de colesterol, assim como melhorar a função endotelial, modular respostas inflamatórias, estabilizar a placa de colesterol, prevenir formação de trombos e, no caso da HSA, aumentar a síntese de NO ⁽¹¹⁴⁾. A sinvastatina na dose de 80 mg por 14 dias, aparentemente, diminuiu a incidência de

vasoespasmo radiográfico e isquemia tardia em alguns estudos ^(115, 116). O estudo com melhores resultados em estatinas foi da pravastatina, onde foi observado redução de vasoespasmo clínico, menos distúrbios de autorregulação em DTC e menor mortalidade no grupo tratado ⁽¹¹⁷⁾, mas seus achados foram contestados, posteriormente, por Kern et al. (2009) ⁽¹¹⁸⁾, que não detectaram nenhum destes achados, por dois momentos temporais distintos, mesmo com uma amostra maior de pacientes.

Uma metanálise posterior sobre o efeito das estatinas na HSA ⁽¹¹⁹⁾, que englobava seis estudos randomizados-controlados, embora tenha demonstrado menor incidência de isquemia tardia, não confirmou a redução na morbidade final. O estudo de maior casuística ⁽¹²⁰⁾, que contou com 803 pacientes, falhou em demonstrar qualquer benefício final, independentemente da dosagem selecionada. Estes achados conflitam com a última metanálise sobre estatinas no tratamento do vasoespasmo ⁽¹²¹⁾, que reuniu 13 estudos com os mais diferentes tipos de estatinas. Esta metanálise encontrou menos incidência de vasoespasmo clínico e menor mortalidade no grupo tratado, apesar de algumas discrepâncias em relação à morbidade neurológica provocada diretamente pela HSA, apontando na linha anti-inflamatória e neuroprotetora da medicação, assim como aconselhando seu uso na prática clínica.

Allen et al. (1983) ⁽¹²²⁾, ao estudarem a nimodipina, foram os únicos a propor um tratamento com nível de evidência e impacto sobre o desfecho do vasoespasmo, sendo até o presente momento o único em uso clínico. Seu estudo foi revisado por uma série de estudos posteriores, incluindo os demais antagonistas de canal de cálcio, com a conclusão que esta classe de drogas determina redução do número de desfechos ruins, com menos eventos isquêmicos pós-vasoespasmo e menor mortalidade ⁽¹²³⁾. A apresentação oral da nimopina não demonstrou qualquer inferioridade em relação a sua versão intravenosa, mantendo-se como droga de escolha no tratamento do vasoespasmo mundialmente ⁽¹²⁴⁾.

Mesmo dentro da classe dos antagonistas de canal de cálcio, a nimodipina mantém-se superior aos demais ⁽¹²³⁾, mesmo nas mais diferentes apresentações, como foi observado para a nicardipina intraventricular. Esta foi avaliada em um estudo retrospectivo de caso-controle com 28 pacientes ⁽¹²⁵⁾, no qual DTC foi usado para se

comparar às velocidades de fluxo após a administração da medicação e foi realizada uma avaliação clínica nos 30º e 90º dias de acompanhamento. No entanto, não houve diferença estatística entre os pacientes tratados e o grupo controle, apesar de a droga demonstrar-se segura. Entre outros vasodilatadores testados por via intratecal, temos: os implantes de nicardipina, que são colocados nas cisternas após a clipagem, com resultados promissores em estudo placebo controlado ⁽¹²⁶⁾; assim como também tabletes de papaverina ⁽¹²⁷⁾ e nimodipina em gel para liberação lenta ⁽¹²⁸⁾.

Entre tratamentos com efeito positivo, em um estudo unicêntrico, mas que ainda deverá ser avaliado em estudos multicêntricos e prospectivos, podemos citar a Molsidomina ⁽¹²⁹⁾, um carreador de óxido nítrico para a microcirculação cerebral, com resultados promissores, havendo menor detecção de isquemia pós-vasoespasma e mortalidade observada. Entre os tratamentos com ensaio clínico em curso, podemos citar o cilostazol, um inibidor de agregação plaquetária ⁽¹³⁰⁾.

3.11 Glibenclamida

A glibenclamida é um membro de segunda geração da classe de drogas das sulfonilureias, que vem sendo usada clinicamente como hipoglicemiante oral desde os anos de 1960. Todas as sulfoniluréias agem pelo mesmo mecanismo - inibição do receptor de sulfoniluréia 1 (Sur 1). A glibenclamida recebeu atenção redobrada em virtude de seu efeito pleiotrópico protetor na lesão aguda do sistema nervoso central (SNC) ⁽¹³¹⁾. No SNC, a glibenclamida exerce seu efeito primeiramente pela inibição do recentemente reconhecido canal Sur1-Trpm4 (*Sulfonylurea receptor 1- Transient receptor potential Melastatin 4*), que é um regulador de entrada de cálcio na célula. Uma vez consumido no SNC, em razão de um processo de isquemia, o ATP (adenosina trifosfoquinase) não supre mais energia para as bombas de sódio e potássio, permitindo um influxo de sódio para o interior da célula, influxo que ocorre em grande parte por canais Sur1-Trpm4, que perderam sua capacidade de fechar, provocando assim edema citotóxico e morte celular por necrose ^(11, 132). A inibição do Sur1 pela glibenclamida vem se mostrando efetiva em vários modelos experimentais de patologias do SNC,

incluindo o AVCi e hemorrágico, a HSA, e especialmente no edema cerebral, conforme exposto a seguir ^(8, 133, 134).

A presença de hipoxemia é um determinante para expressão (ou *upregulation*) de canais Sur1-Trpm4, assim como a queda de pH eleva sua afinidade por sulfoniluréias ^(135, 136). Situações como traumatismos ou AVCis são desencadeadores da cascata de expressão destes canais por determinarem situações regionais de hipofluxo e hipoxia no SNC, ocorrendo dentro das primeiras horas até 7 dias após evento, com possibilidade de permanência durante meses ⁽¹³⁵⁾.

É crescente o interesse da comunidade científica pelo uso da glibenclamida injetável (RP-1127), em razão da hipótese de que esta por determinar menos ou nenhum efeito de hipoglicemia em modelos, poderia ser mais segura que a formulação oral ⁽¹¹⁾. Com a recente aquisição do RP-1127 (ou Cirara) pelo laboratório *Biogen*, houve uma mudança em seu nome para BIIB093, nomenclatura que se torna cada vez mais frequente nas novas publicações ⁽¹³⁷⁾. Uma modalidade de aplicação em *patch* transdérmico é descrita como uma possível rota não invasiva e melhor tolerada, por manter um nível constante de oferta da medicação e não gerar picos de ação, como os vistos na formulação oral ⁽¹³⁸⁾.

O efeito colateral mais comum da droga é a hipoglicemia, especialmente, quando administrada em indivíduos não diabéticos ou em diabéticos em situação de jejum prolongado. Por ser de segunda geração, a glibenclamida não provoca efeitos cardiovasculares graves como suas antecessoras, sendo seu uso seguro em pacientes cardiopatas. O único efeito adicional raro descrito ainda na década de 1970, é a indução de anemia hemolítica em pacientes com deficiência de G6PD ⁽¹³⁹⁾.

3.11.1 Glibenclamida no Acidente Vascular Isquêmico e Edema Cerebral

Em modelos experimentais de traumatismo, a administração intraperitoneal de glibenclamida reduziu a mortalidade após infarto e edema cerebral de 65% para 24% após 7 dias da administração ⁽¹⁴⁰⁾. Com relação a infartos malignos e necessidade de craniectomia descompressiva (CD), ratos tratados com glibenclamida exibiram menor inchaço cerebral após 24h e melhor evolução neurológica dentro de 2 semanas de observação, havendo relato de queda da mortalidade de 67% para 5% ⁽¹⁴¹⁾.

Estudos retrospectivos de pacientes com diabetes melito tipo II acometidos por acidente isquêmico sugerem que a introdução e a manutenção de uma droga sulfonilureia durante a hospitalização melhoram a evolução, assim como reduzem a incidência de transformação hemorrágica sintomática e a mortalidade ^(131, 133). Recentemente, ensaios clínicos fase II estão começando a avaliar a formulação intravenosa da glibenclamida (RP-1127) em pacientes com lesão traumática cerebral ⁽¹⁴²⁾ e edema pós infarto volumoso ^(9, 143). A ausência de sérios efeitos adversos e as propriedades neuroprotetoras observadas no laboratório e em estudos retrospectivos em humanos levaram ao início de ensaios clínicos prospectivos no infarto isquêmico e traumatismo cerebral, que estão avaliando esta fórmula injetável de glibenclamida ⁽¹⁴²⁾, que conforme Sheth et al. (2016) ⁽⁹⁾ não acarretaria mais complicações que o uso da formulação oral.

Um estudo fase II, multicêntrico e prospectivo, com glibenclamida injetável, foi completado em 86 pacientes com infarto isquêmico grave em circulação anterior e alto risco para edema cerebral maligno (GAMES-RP) ⁽⁹⁾. Apesar do desfecho primário, que seria menor a necessidade de CD nesses pacientes, não ter sido demonstrado, houve a observação de um desvio de linha média cerebral médio de 8,5 mm no grupo controle, contra 4,6 mm no grupo tratado. Uma observação que sugere um efeito positivo na redução de formação de edema cerebral.

Estudos que analisaram tardiamente a amostra de GAMES-RP ⁽⁹⁾, observaram boa resposta sobre a mortalidade da população com menos de 70 anos (análise ajustada) com uso da BIIB093 após 90, 6 meses e 1 ano após intervenção ⁽¹⁴⁴⁾, assim como detectaram menor desvio de linha média cerebral após infarto, menor acúmulo de água no tecido cerebral ⁽¹⁴⁵⁾ e menores níveis plasmáticos de MMP-9, um marcador de lesão da barreira hematoencefálica ⁽¹⁴⁶⁾.

Um estudo retrospectivo analisou 220 pacientes acometidos por AVCi ⁽¹⁴⁷⁾, dos quais 43 utilizavam glibenclamida oral contra 177 controles. Apenas o grupo controle apresentou situações de transformação hemorrágica de sua isquemia (11%; $p=0,016$), assim como nenhum paciente do grupo tratado veio a falecer (contra 10% do grupo-controle; $p=0,027$).

O próximo ensaio clínico para avaliar a BIIB093 em pacientes com AVCi, é o CHARM (*Cirara in Large Hemispheric infarction Analyzing modified Rankin and Mortality*) (NTC02864953), um estudo fase 3 para avaliar a segurança e eficácia da droga em pacientes com edema cerebral grave pós-infarto, que deverá incluir 680 pacientes de várias nacionalidades, em até 10h do ictus e com volumes de infarto entre 80-300 cm³ ⁽¹³⁷⁾.

3.11.2 Glibenclamida no Traumatismo Cranioencefálico

Jiang et al. (2017) ⁽¹⁴⁸⁾ desenvolveram um estudo com modelos vivos para avaliar diversos efeitos do TCE na vigência de tratamento com glibenclamida. Três grupos foram estabelecidos, onde em um grupo foi realizada a injeção intracerebral de sangue autólogo, para simular contusões, e iniciado tratamento precoce com glibenclamida injetável; em outro grupo o mesmo procedimento foi feito, porém placebo foi administrado como tratamento; por fim, no último grupo houve apenas uma simulação do procedimento, mas sem a injeção de sangue, nem tratamento. O grupo tratado apresentou menos acúmulo de água no local da lesão e melhor status neurológico ao passar 7 dias. Houve a constatação por autópsia de aumento da expressão de receptores Sur1 nos modelos de hemorragia.

Conforme Patel et al. (2010) ⁽⁷⁾, em seus estudos com modelos de traumatismo e seu desempenho em memorizar vias dentro de um labirinto (*Morris's water maze*), o tratamento com glibenclamida exerceu efeito neuroprotetor, reduzindo apoptoses neuronais sobretudo na região do hipocampo e bloqueando a resposta inflamatória criada pela up-regulation de receptores Sur-1-Trpm4, servindo, então, para melhorar a memória espacial e o desempenho cognitivo após uma hemorragia cerebral traumática. Do mesmo modo, Stokum et al. (2017) ⁽¹⁴⁹⁾ demonstraram melhor resposta neuroinflamatória hipocampal e melhor preservação de melhora tardia, com a exceção de que estes iniciaram o tratamento antes do traumatismo experimental (pré-tratamento).

A glibenclamida oral foi usada em contusões traumáticas por Zafardoost et al. (2016) ⁽¹⁵⁰⁾ em 40 pacientes, havendo o relato de melhor desfecho no grupo tratado após uma semana do TCE e no momento da alta, com menor tempo de internação

observado. Em Khalili et al. (2017) ⁽¹⁰⁾, em seus 66 pacientes, não houve diferença em suas escalas funcionais (ex: mRS), nem no volume absoluto das contusões aferidas entre os grupos, mas foi possível mensurar menor expansão das contusões cerebrais no grupo tratado, nos primeiros 7 dias.

Em Eisenberg et al. (2020) ⁽¹⁴²⁾, 28 pacientes foram randomizados para o estudo por RM da evolução de suas contusões cerebrais entre 72-168h. Foi observado que a taxa de edema pós-contusional foi de 1.036% no grupo placebo contra 136% no grupo BIIB093, embora não tenha havido diferença estatística ($p=0,15$), o que foi atribuído a baixa amostragem.

Outro estudo recente para avaliar o papel da glibenclamida em contusões cerebrais foi realizado por Gerzanich et al. (2019) ⁽¹⁵²⁾, onde foi estudada a expressão de receptores Sur1-Trpm4 e Sur1-KIR6.2 (um receptor alvo no tratamento de Diabetes e indução de liberação de insulina). Neste estudo, o autor demonstrou melhor resultado de evolução de contusões nos modelos tratados com glibenclamida, definindo o papel molecular do bloqueio desse receptor, como “crucial” na progressão dessas lesões.

O próximo ensaio clínico para estudo da BIIB093 em TCE é o ASTRAL (*Antagonizing Sur1-Trpm4 to reduce progression of intracerebral hematoma and edema surrounding lesions*) ⁽¹³⁷⁾, que reunirá 160 pacientes em uma análise multicêntrica, randomizada e multidoses. Serão inclusos pacientes com contusões maiores do que 3ml de volume e tempo de até 6,5h do TCE, um tempo menor que a média dos estudos pelo fato de objetivar não somente o edema, mas também a hemorragia pós-contusional.

3.11.3 Glibenclamida em Tumores Cerebrais

Os tumores cerebrais determinam instalação de edema vasogênico por alteração da permeabilidade capilar em sua vizinhança. Estes provocam reações inflamatórias locais que determinam um rearranjo das zona-occludens (ZO-1), que são proteínas de adesão celular que promovem a integridade endotelial. A superexpressão de receptores Sur1 que ocorre nesse ambiente em virtude da resposta inflamatória e hipóxia, também corrobora para a formação de edema vasogênico. Uma resposta favorável da glibenclamida neste cenário, seria o bloqueio dos receptores Sur1 e a

consequente menor formação de edema ⁽¹⁵²⁾, menos desarranjo nas ZO-1s e menor perturbação no citoesqueleto de actina ⁽¹⁵³⁾.

Por sua vez, no estudo de Thompson et al. 2013 ⁽¹⁵³⁾, não houve diferença de mortalidade quando instituído o tratamento para modelos com tumores cerebrais com dexametasona e glibenclamida, não houve diferença sobre a mortalidade entre ambos os grupos e o grupo controle. Esta observação, por outro lado, rendeu ao estudo a possibilidade de demonstrar o efeito similar da glibenclamida em relação à dexametasona no que consiste à mortalidade por edema cerebral. O estudo detectou uma superexpressão de receptores Sur1 ao realizar autópsia dos modelos estudados.

3.11.4 Glibenclamida na Hemorragia Subaracnóidea

O efeito da glibenclamida foi examinado em um modelo experimental de HSA ⁽⁸⁾. Vinte e quatro horas após o dano, a HSA causou aumento da permeabilidade na barreira hematoencefálica (BHE) e desestabilizou a junção das proteínas de adesão celular (*tight junctions*) à *zona occludens* (ZO-1), mas, a glibenclamida, por sua vez, reduziu significativamente as anormalidades em ZO-1, resultando em menor formação de edema. Acresce-se a isso, o fato de a HSA levar a um aumento expressivo de vários marcadores inflamatórios, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e fator nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), assim como marcadores de lesão ou morte celular, como a endocitose de IgG e a clivagem da caspase-3. A glibenclamida reduziu de modo significativo esses efeitos também, do mesmo modo que reduziu consideravelmente a apoptose de neurônios do hipocampo, diminuiu a congestão venosa e significativamente os déficits de aprendizado espacial nos modelos estudados.

Em situações de encefalopatia pós-hemorragica da prematuridade, a glibenclamida desempenhou um papel de melhora nas funções neurocognitivas de animais prematuros, reduzindo sua mortalidade por encefalopatia ⁽¹⁵⁴⁾.

Como se pode observar nos dados do quadro 7, a glibenclamida ainda não foi testada no tratamento da HSA até o momento. Inflamação e déficits isquêmicos tardios respondem por um grande número de complicações pós-ruptura aneurismática. As propriedades biológicas da glibenclamida podem contrabalancear as consequências inflamatórias e isquêmicas da HSA, levando a resultados clínicos melhores.

Um ensaio clínico que teste os efeitos da glibenclamida na evolução de pacientes com HSA é, portanto, de grande relevância, notadamente, pela velocidade com se avança o conhecimento e o papel promissor dessa droga, ao bloquear canais Sur1-Trpm4 e, com isso ser de grande ajuda na contenção do edema neurológico pós-traumatismo ou isquêmias. O edema provocado por toda a cascata de efeitos após uma HSA, pode ser o maior alvo terapêutico para essa medicação, e o impacto positivo desta terapia poderá ser de grande valia para estes pacientes futuramente.

Quadro 6 - Revisão dos principais estudos com glibenclamida no TCE e AVCi

Autores	Patologia	Amostra	Formulação	Hipoglic. (%)	Resultados
Simard et al. 2010 ¹⁴¹	AVCi Maligno	Modelos	Injetável	0	Redução de mortalidade 67% para 5% no GG
Kunte et al. 2012 ¹⁴⁷	AVCi	220 pacientes	Oral	Não avaliado	Ausência de mortalidade e transformação hemorrágica GG
Thompson et al. 2013 ¹⁵³	Tumor Cerebral	Modelos	Injetável	0	Aumento de Sur1; sem diferença de mortalidade entre Dexametasona e glibenclamida
Zafardoost et al. (2016) ¹⁵⁰	TCE	40 pacientes	Oral	0	Melhor desfecho após 01 semana do TCE e após a alta no GG
Sheth et al. 2016 ⁹ (GAMES-RP)	AVCi Malgino	86 pacientes	Injetável	20	Sem diferença em sobrevida; mas menor desvio de LM em relação ao controle.
Khalili et al. (2017) ¹⁰	TCE	66 pacientes	Oral	6	Sem diferença nas escalas funcionais; GG com menor expansão de volume de contusões
Stokum et al. (2017) ¹⁴⁹	TCE	Modelos	Injetável	Não avaliado	GG pré-tratado exibiu maior preservação de memória e menos inflamação hipocampal
Jiang et al. 2017 ¹⁴⁸	TCE	Modelos	Injetável	0	Melhor status neurológico e cognitivo no GG e menos edema local.
Eisenberg et al. 2020 ¹⁴²	TCE	28 pacientes	Injetável	7	Menor volume de edema pós-contusional no GG
Gerzanich et al. 2019 ¹⁵¹	TCE	Modelos	Injetável	Não avaliado	Expressiva menor formação de edema em 24h no GG

*GG: Grupo Glibenclamida; TCE: Traumatismo cranioencefálico; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; LM: linha média

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

O Estudo, foi prospectivo, duplamente encoberto, randomizado, centralizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, foi desenvolvido para avaliar a seguinte hipótese: "Glibenclamida melhora a evolução clínica e cognitiva tardia de pacientes com HSA aneurismática, conforme mensurado pela escala modificada de Rankin (mRS) e testes neuropsicológicos".

4.2 Recrutamento e Randomização

Os pacientes foram recrutados em unidades de terapia intensiva neurológicas e neurocirúrgicas. Aprovações em Comitê de Ética e aprovações regulamentares foram obtidas, em concordância com a *International Conference on Harmonization of Guidelines for Good Clinical Practice* (ICH GCP). Foi obtido consentimento informado por escrito de todos os pacientes ou de seus representantes legais. O recrutamento abrangeu o período entre 31 de julho de 2017 e 1 maio de 2020.

Critérios de inclusão:

- Confirmação radiológica de evidência de HSA (por tomografia de crânio) e de origem aneurismática (por angiografia por subtração digital, angiotomografia ou angiorressonância);
- Idade entre 18 e 70 anos;
- Início de tratamento em até 96h do quadro ictal (momento presumido da HSA).

CrITÉRIOS de exclusão:

- Pacientes já em uso de glibenclamida durante o quadro ictal;
- Gravidez;
- Doença renal ou hepática previamente conhecida;
- Pacientes não completamente independentes antes do sangramento;
- Pacientes sem perspectiva de sobrevida (Escala de Coma de Glasgow 3 e de Hunt-Hess V);
- Pacientes com comorbidades graves associadas que afetem sua sobrevida (ex: câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), etc);
- Forte suspeição do uso de drogas ou abuso de álcool; e
- Uso prévio de medicação anticoagulante (ex: warfarina);

Os pacientes foram designados aleatoriamente (1:1) para receberem 5mg de glibenclamida ou placebo (5 mg de amido). Frascos contendo 21 comprimidos de glibenclamida (5mg) ou de placebo foram designados por códigos. Uma randomização gerada por computador foi usada para separar aleatoriamente os pacientes em grupos de 10 (cinco com glibenclamida e cinco com placebo), desse modo, cada indivíduo recebeu uma caixa com numeração codificada.

Cada paciente iniciou o tratamento o mais cedo possível, dentro de até 96h após o sangramento, e o manteve até o término do 21º dia pós-hemorragia (Figura 1). Todos os pacientes só iniciaram o tratamento experimental após o tratamento definitivo do aneurisma cerebral (cirúrgico ou endovascular), por conta do risco potencial de hipoglicemia no pré-operatório imediato.

Figura 1 - O processo de randomização e alocação dos pacientes, assim como a primeira e última aferição de mRS e a avaliação neuropsicológica. (*Análise interina de segurança realizada em 20 pacientes após os primeiros 6 meses).

O tratamento com nimodipina 60mg, a cada 4 horas, foi iniciado na admissão e mantido por 21 dias, de acordo com os protocolos de profilaxia do vasoespasma vigentes na instituição, seguindo-se os padrões mundiais de uso da medicação.

A administração das doses foi um comprimido ao dia, por via oral ou por sonda nasogástrica, sendo os frascos com medicação ou placebo fornecidos pelo próprio local do estudo, conforme disponibilizado pela farmácia da instituição. O tratamento para a doença aneurismática foi realizado em concomitância, seja por microcirurgia ou por embolização, sendo instituído o mais cedo possível e seguindo os padrões de tratamento da instituição.

4.3 Segurança

A monitorização de segurança dos pacientes foi obtida por meio da dosagem seriada de glicemia (dextro) a cada 6h, assim como de suas funções renal e hepática pela dosagem diária de ureia, creatinina e enzimas hepáticas (Transaminases). Paciente com valores de hipoglicemia (dextro abaixo de 70 mg/dl) persistentes por 24-48h do uso da medicação tem sua administração interrompida, e caso haja normalização do nível glicêmico após a suspensão da droga, o protocolo é interrompido. Toda e qualquer hipoglicemia sintomática é prontamente corrigida com terapia de soro glicosado, seguindo o protocolo da instituição. O horário de administração do tratamento experimental sempre foi realizado entre o almoço e o jantar, em média, às 16h, para se evitar ao máximo períodos de jejum. Uma análise interina foi realizada com 20 pacientes iniciais que completaram o seguimento (*follow-up*) nos primeiros 6 meses de início do recrutamento, de modo encoberto, e um comitê independente de monitorização de dados decidiu, após análise separada, que o ensaio deveria prosseguir.

4.4 Coleta de Dados

Dados demográficos, história médica e resultados relevantes à investigação foram coletados de cada paciente. A gravidade da hemorragia foi estimada clinicamente, de acordo com a escala de Hunt e Hess e a escala de graduação da *World Federation of Neurosurgical Societies* (WFNS) e, radiologicamente, de acordo com a escala modificada de Fisher (mFS). Após o término da intervenção (21º dia), foi avaliado o quadro clínico pela escala modificada de Rankin (mRS).

Após 6 meses, cada paciente foi entrevistado por médicos e um neuropsicólogo, que desconheciam a alocação deste em seu grupo de tratamento, reavaliando a mRS, assim como a qualidade de vida e a performance cognitiva, utilizando-se de testes neuropsicológicos (*Montreal Cognitive Assessment* – MoCA) e o questionário SF-36 (*Short Form Survey* 36). Houve a hipótese prévia de que, uma vez comparando-se grupo tratado com o grupo-controle, aqueles que receberam

glibenclamida apresentariam melhor evolução clínica geral, com menores taxas de mortalidade e melhor qualidade de vida e performance cognitiva após 6 meses.

4.5 Ética

O presente estudo obteve aprovação ética da Plataforma Brasil sob o número CAAE: 55947016.2.0000.0068, assim como este foi também registrado na plataforma *ClinicalTrials.gov*, sob o registro: NCT03569540.

4.6 Estatística

Estima-se que uma amostra de 80 pacientes randomizados, possa conferir 90% de poder em um nível de significância de 5% (ambos os lados), detectando assim um efeito de tratamento equivalente a um aumento absoluto de 7% na proporção de pacientes com resultados favoráveis (previstos sobre a taxa de mortalidade em 30 dias após uma HSA e o grau de morbidade neurológica dos sobreviventes). Este cálculo é baseado em uma análise ordinária da mRS em 6 meses (resultado primário), presumindo que o efeito de tratamento segue um modelo de chances proporcionais (*proportional odds model*).

A análise dos resultados primários foi realizada na população com intenção de tratamento, incluindo aqueles que faleceram durante estes 21 dias de tratamento. Os resultados estão sendo apresentados após ajuste, de acordo com a *odds ratio* (OR), com o CI correspondente de 95% e valores do OR comum menores do que 1, indicando, ou não, efeito terapêutico favorável à glibenclamida.

Adicionalmente, uma análise utilizando a regressão logística é realizada com as mesmas variáveis especificadas acima, adotando-se a dicotomia convencional de mRS favorável (0-2) contra desfavorável (3-6). Realizou-se também análise dos resultados secundários na população com intenção de tratamento, utilizando-se o teste X^2 ou o teste T pareado, apropriadamente. Ambos os grupos foram comparados, utilizando-se o teste log-rank. Houve o julgamento prévio de que o ajuste para multiplicidade é desnecessário porque o estudo tem uma única medida pré-

especificada de resultado principal. Foi utilizado o *software IBM SPSS statistics 26* para a análise estatística.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização

Os resultados refletem o valor total de 78 pacientes randomizados, de um total de 90 pacientes recrutados, onde 11 foram excluídos por interrupção sem motivo do protocolo, ou por desistência do paciente em participar e um por hipoglicemia precoce. No grupo de pacientes tratados com glibenclamida, foram registrados três casos de hipoglicemia (glicemia abaixo de 70 mg/dl por mais de 48h, na ausência de outros fatores causais), destes apenas um foi excluído por ter apresentado hipoglicemia nos dois primeiros dias seguintes à introdução da medicação, e demonstrado retorno à euglicemia após a retirada da mesma, nos dias seguintes. Deste valor total, 38 pacientes foram alocados para tratamento com glibenclamida 5 mg por 21 dias, sendo que 40 receberam placebo (amido) 5mg pelo mesmo período. O número total de óbitos foi 23 pacientes dos 78 randomizados.

Analisando-se a caracterização das amostras, conforme as alocações (Tabela 1), observamos que: as médias de idade de ambos os grupos foram semelhantes $53,1 \pm 11,4$ ($p=0,732$); houve predominância do sexo feminino em toda a amostra (75,6%) e predomínio de etnia branca (55,1%) sobre afrodescendentes e pardos.

Com relação à categorização em escalas prognósticas (Tabela 1), o valor de Hunt & Hess (HH) médio nos grupos foi semelhante, HH $2,9 \pm 1,0$ ($p=0,441$); do mesmo modo, o valor de WFNS médio foi semelhante, WFNS $2,8 \pm 1,5$ ($p=0,243$), como também o valor de Fisher modificado, mFS $3,0 \pm 1,0$, significando HSA espessa, focal ou difusa, sem hemorragia intraventricular ($p=0,736$). Entre os pacientes mais graves incluídos, 38,2% apresentaram HH grau IV, 32% apresentaram mFS IV e em 19% WFNS grau V.

Tabela 1 - Caracterização da amostra conforme o grupo de alocação

Variável	Geral (78)	Grupo		Valor p
		Controle (40)	Glibenclamida (38)	
Idade (média ± desvio padrão)	53,1 ± 11,4	52,7 ± 11,3	53,6 ± 11,6	0,732
Sexo feminino	59 (75,6)	27 (67,4)	32 (84,2)	0,086
Etnia				0,709
Branco	43 (55,1)	22 (55,0)	21 (55,3)	
Pardo	21 (26,9)	13 (30,0)	9 (23,7)	
Negro	14 (17,9)	6 (40,0)	8 (21,1)	
Escalas prognósticas (média ± desvio padrão)				
Hunt-Hess	2,9 ± 1,0	3,0 ± 1,0	2,8 ± 1,0	0,441
Fisher modificado	3,0 ± 1,0	2,9 ± 0,9	3,0 ± 1,0	0,736
WFNS	2,8 ± 1,5	2,8 ± 1,5	2,8 ± 1,6	0,791

Fonte: O pesquisador

5.2 Análise Univariada

Os dados da Tabela 2 mostram a gradação dos pacientes, conforme a escala modificada de Rankin (mRS) em dois momentos, o momento da alta do paciente e após 6 meses de seguimento ou *follow-up*. Uma vez dicotomizando-se os grupos em desfechos favoráveis (mRS 0-2) e desfechos desfavoráveis (mRS 3-6), o grupo tratado obteve até 39,5% de desfechos favoráveis contra 32,5% no grupo-controle, à época do fim da intervenção, mas sem diferente importância estatística ($p=0,379$) (Gráfico 1). Em relação ao desfecho após 6 meses, o grupo de tratamento passou a apresentar desfecho favorável de 60,5% em comparação a 50% do grupo-controle, diferença que também não teve significância estatística (0,235).

Tabela 2 - Escala de Rankin modificada (mRS), conforme o grupo de alocação e seus desfechos à época da alta e após 6 meses

Variável	Geral (78)	Grupo		Valor p
		Controle (40)	Gliben. (38)	
mRS à alta (mediana e quartis)	3,5 (1,25–4,75)	3,8 (1,75-5,25)	3,1 (1,0-4,25)	0,126
Desfecho favorável (0-2)	28 (35,8)	13 (32,5)	15 (39,4)	0,379
0	3 (3,8)	0 (0,0)	3 (7,9)	
1	17 (21,7)	10 (25,0)	7 (18,4)	
2	8 (10,2)	3 (7,5)	5 (13,1)	
3	9 (11,5)	3 (7,5)	6 (15,8)	0,123
4	11 (14,1)	5 (12,5)	6 (15,8)	
5	13 (16,7)	9 (22,5)	4 (10,5)	
6	17 (21,7)	10 (27,5)	7 (18,4)	
mRS em 6 meses (mediana e quartis)	2,7 (0,0–6,0)	3,0 (0,75-6,0)	2,4 (0,0-6,0)	0,318
Desfecho favorável (0-2)	43 (55,1)	20 (50,0)	23 (60,5)	0,235
0	24 (30,7)	10 (25,0)	14 (36,8)	
1	12 (15,3)	7 (17,5)	5 (13,1)	
2	7 (9,0)	3 (7,5)	4 (10,5)	
3	4 (5,1)	2 (5,0)	2 (5,2)	0,321
4	4 (5,1)	4 (10,0)	0 (0,0)	
5	4 (5,1)	2 (5,0)	2 (5,2)	
6	23 (29,5)	12 (32,5)	11 (27,8)	

Fonte: O pesquisador

Figura 2 - Escala modificada de Rankin à alta hospitalar

Conforme pode ser visualizado nos dados da Tabela 3, dentre os pacientes que obtiveram o diagnóstico clínico de vasoespasmo, 12 de 40 (30%) estavam dentro do grupo controle contra 4 de 37 (10,8%) do grupo tratado. Um paciente do grupo de tratamento não foi incluso em razão de dúvida diagnóstica quanto a vasoespasmo e óbito sem a correlação objetiva. Houve uma significância estatística na análise univariada da presença de vasoespasmo clínico, havendo um resultado favorável para o grupo tratado com glibenclamida ($p=0,038$).

A diferença média de tempo entre a instalação do quadro ictal e o tratamento do aneurisma roto (Tabela 3), seja cirúrgico ou endovascular, para todos os pacientes foi $3,1 \pm 1,7$ dias ($p=0,066$), havendo uma demora um pouco maior no grupo-controle (controle $3,0 \pm 1,6$ dias contra $2,7 \pm 1,8$ no grupo tratado). Como a intervenção só foi estabelecida após o tratamento definitivo, a média de dias transcorridos entre o sangramento e a medicação ou placebo foi $3,1 \pm 0,8$ para ambos os grupos ($p=0,430$). O tratamento instituído para o aneurisma cerebral roto destes pacientes foi 64,1% submetidos à clipagem microcirúrgica, sendo os demais 35,9% embolizados.

Tabela 3 - Estratificação de tratamentos e complicações por grupo de alocação

Variável	Geral (78)	Grupo		Valor p
		Controle (40)	Glibenclamida (38)	
Hidrocefalia tratada	20 (25,6)	10 (50,0)	10 (50,0)	0,894
Tempo até tratamento (média ± desvio padrão)				
Ictus-Tratamento definitivo	3,1 ± 1,7	3,0 ± 1,6	2,7 ± 1,8	0,066
Ictus-Medicação	3,1 ± 0,8	3,0 ± 0,9	3,2 ± 0,8	0,430
Tratamento definitivo				0,051
Clipagem	50 (64,1)	30 (75,0)	20 (52,6)	
Endovascular	28 (35,9)	10 (25,0)	18 (47,4)	
Presença de vasoespasmo clínico	16 (20,8)	12 (30,0)	4 (10,8)	0,038
Craniectomia descompressiva	13 (16,6)	8 (61,5)	5 (38,5)	0,543

Fonte: O pesquisador

Entre os achados adicionais, foi contabilizada a incidência de hidrocefalia e craniectomia descompressiva. A presença de casos de hidrocefalia, que necessitaram de derivação ventricular externa (DVE) ou ventrículo-peritoneal (DVP), durante o período dos primeiros 21 dias, corresponderam a 20 pacientes (25,6%), sendo exatamente a metade para cada grupo, o que demarca ausência da diferença de incidência. O número total de pacientes que necessitaram de craniectomia descompressiva pós-HSA foi 13 (16,6%), destes 8 (61,5%) estiveram no grupo-controle, e 5 (38,5%) no grupo tratado, achado que, no entanto, não determinou diferença estatística significativa ($p=0,543$).

5.3 Análise Multivariada

A análise multivariada foi desenvolvida para buscar variáveis que fossem implicadas na determinação de menos vasoespasmo (regressão logística), como para fatores determinantes no pior desfecho funcional (mRS3-6) (regressão ordinal).

Em relação à menor determinação de vasoespasmo, o grupo glibenclamida não demonstrou impacto direto estatisticamente significativo ($p=0,202$) (Tabela 4). Outras variáveis analisadas, que não apresentaram diferença estatística para determinação de vasoespasmo foram: idade ($p=0,167$), pacientes tratados com embolização ($p=0,268$) e o grau da escala modificada de Fisher. A análise do tempo entre a hemorragia e o tratamento do aneurisma roto, por sua vez, demonstrou que quanto maior o tempo (em dias) entre a HSA e o tratamento do aneurisma roto, maior a observação de vasoespasmo clínico ($0,019$).

Tabela 4 - Regressão logística para identificação de variáveis associadas ao vasoespasmo

Variáveis	Coefficiente	EP*	Wald	OR	95% IC*	Valor P
Grupo Glibenclamida	-0,88	0,69	1,63	0,41	0,11 – 1,60	0,202
Idade	-0,04	0,03	1,91	0,96	0,91 – 1,02	0,167
Embolização	-0,85	0,77	1,23	0,43	0,09 – 1,93	0,268
Tempo ictus - trat. definitivo do aneurisma (cada dia adicional)	0,46	0,20	5,49	1,59	1,08 – 2,34	0,019**
Escala mFS	0,58	0,41	1,98	1,79	0,80 – 4,01	0,160

*EP (Erro padrão); IC (Intervalo de confiança). ** Análise do tempo de tratamento entre HSA e a tratamento do aneurisma roto.

Fonte: O pesquisador

Ao analisar o pior desfecho após 6 meses (mRS 3-6) em um estudo de regressão ordinal (Tabela 5), podemos identificar o comportamento das seguintes variáveis: Idade elevada ($p=0,001$; OR 1,09; IC 1,04 - 1,15), maior grau na escala WFNS ($p < 0,001$; OR 2,25; IC 1,54 - 3,29) e pacientes tratados por microcirurgia ($p = 0,002$; OR 6,65; IC 2,02-21,88) tiveram maior propensão a um desfecho desfavorável. Variáveis como o grau da escala modificada de Fisher ($p = 0,105$), a alocação no grupo placebo ($p=0,658$) e a presença ou ausência de hidrocefalia ($p= 0,723$) não foram estatisticamente determinantes na produção de um desfecho desfavorável.

Tabela 5 - Regressão ordinal para identificação de variáveis associadas com pior desfecho funcional após 6 meses (mRS 3-6).

Variáveis	Estimativa	EP	Wald	OR	95% IC	Valor P
Idade	0,09	0,03	11,49	1,09	1,04 - 1,15	0,001*
Escala mFisher	0,51	0,32	2,62	1,67	0,9 - 3,12	0,105
Escala WFNS	0,81	0,19	17,68	2,25	1,54 - 3,29	<0,001*
Grupo Placebo	-0,22	0,51	0,20	0,80	0,3 - 2,15	0,658
Ausência de Hidrocefalia	0,22	0,62	0,13	1,25	0,37 - 4,24	0,723
Microcirurgia	1,89	0,61	9,70	6,65	2,02 - 21,88	0,002*
Ausência de vasoespasma	-2,77	0,72	14,89	0,06	0,02 - 0,26	<0,001

*Variáveis associadas a pior desfecho (mRS 3-6) após 06 meses.

Fonte: O pesquisador

5.4 Mortalidade

A mortalidade geral foi 23 pacientes (29,5%). A mortalidade no momento do término da intervenção foi 18,4% no grupo tratado contra 27,5% no grupo-controle ($p=0,341$), valores que não apresentaram diferença estatística mesmo após 6 meses de observação (27,8% contra 32,5%, respectivamente) ($p=0,655$) (Gráfico 2).

Figura 3 - Escala modificada de Rankin aos 6 meses

5.5 Avaliação Neuropsicológica

Seis meses após o término da intervenção, 47 pacientes foram submetidos ao Questionário de qualidade de vida (SF-36) e ao *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), valor que representa a exclusão de 23 óbitos e oito pacientes nos quais foi perdido o contato devido: dois por dificuldades logísticas, um por recusa e ausência de colaboração e os cinco últimos não puderam ser avaliados em virtude do início do período de quarentena.

O questionário SF-36 foi aplicado em todos os pacientes submetidos à avaliação neuropsicológica e não houve nenhuma diferença estatística entre os grupos-controle e tratamento para nenhum dos domínios pesquisados (Tabela 6).

No teste MoCA, que também é dividido em domínios, entre os quais recebem maior pontuação aqueles julgados alterados, não houve diferenças estatísticas significativas entre os grupos de tratamento e controle, conforme observado nos dados da Tabela 6.

Tabela 6 - Avaliação neuropsicológica da qualidade de vida (SF-36) e performance cognitiva (MoCA) conforme o grupo de alocação.

Variável	Geral (47)	Grupo		Valor p
		Controle (24)	Gliben. (23)	
Qualidade de vida (SF-36) (média ± desvio padrão)				
Capacidade funcional	71,9 ± 35,3	71,3 ± 35,5	72,6 ± 35,2	0,900
Aspectos físicos	54,2 ± 42,8	50,5 ± 45,1	57,9 ± 40,6	0,545
Dor	67,3 ± 29,0	63,6 ± 30,1	71,1 ± 27,9	0,367
Estado geral	64,2 ± 28,1	60,1 ± 29,3	68,3 ± 27,0	0,309
Vitalidade	62,5 ± 31,6	59,9 ± 32,2	65,2 ± 31,1	0,555
Aspectos sociais	76,4 ± 33,4	71,1 ± 34,9	81,7 ± 31,9	0,266
Aspectos emocionais	58,55 ± 42,6	53,6 ± 43,4	63,5 ± 41,8	0,415
Saúde mental	59,4 ± 30,7	54,5 ± 31,1	64,4 ± 30,4	0,250
Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (média ± desvio padrão)				
Domínios Alterados:	21,5 ± 7,63	21,4 ± 8,85	21,7 ± 6,41	0,887
Capacidade visuo-espacial	22 (46,8)	12 (50,0)	10 (43,5)	0,654
Nomeação	7 (14,9)	4 (16,7)	3 (13,0)	0,727
Atenção	25 (53,2)	12 (50,0)	13 (56,5)	0,654
Linguagem	21 (44,7)	12 (50,0)	9 (39,1)	0,454
Abstração	17 (36,2)	8 (33,3)	9 (39,1)	0,679
Evocação tardia	43 (91,5)	20 (83,3)	23 (100,0)	0,060
Orientação	15 (31,9)	9 (37,5)	6 (26,1)	0,401

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

HSA proveniente da ruptura de um aneurisma cerebral é uma situação de repercussão clínica grave, que é capaz de causar danos neurológicos graves, tanto precocemente no ato da ruptura, quando tardiamente, decorrente de vasoespasma e dos mecanismos que levam à DNIT ⁽¹⁾. Até o presente momento, a nimopidina constitui-se como o único tratamento preventivo com nível de evidência suficiente para indicar seu uso na prática clínica ⁽³⁾, a despeito das várias propostas com bons resultados que ainda aguardam a devida confirmação científica ⁽¹²¹⁾. O presente ensaio clínico é pioneiro no estudo do efeito da glibenclamida em pacientes acometidos por HSA aneurismática, usando para tal a formulação oral da medicação e analisando seus efeitos positivos e negativos.

6.1 Conhecimento Atual sobre a Eficácia da Glibenclamida

6.1.1 Estudos com Glibenclamida e o canal Sur1-Trpm4

Diversos estudos foram realizados em modelos experimentais para se conhecer a função do receptor Sur1-Trpm4 na determinação de edema cerebral pós-infarto ou traumático, assim como comprovar sua expressividade nestas situações ^(132, 136, 140), uma vez que o mesmo não é detectado comumente em situações de normalidade ⁽¹³⁵⁾. Destes estudos surgiram outros que buscaram avaliar o bloqueio dos receptores por meio do uso da glibenclamida, que demonstrou resultados interessantes ao reduzir tanto o edema cerebral em modelos, como a sua mortalidade e a capacidade funcional destes em relação ao placebo ^(8, 154).

6.1.2 Estudos com Glibenclamida no Edema Cerebral pós-traumatismo ou pós-infarto

O efeito da glibenclamida em modelos de traumatismo e AVCi foram animadores na maioria dos estudos, havendo redução significativa da mortalidade, com menor necessidade de craniectomias descompressivas^(Simard 2010), melhora de status cognitivo e desempenho funcional⁽¹⁴⁸⁾, controle significativo e precoce do edema cerebral por bloqueio dos canais Sur1-Trmp4⁽¹⁵¹⁾ e efeitos sobre edema tumoral comparáveis até ao da dexametasona⁽¹⁵³⁾.

Os efeitos práticos da gligenclamida na performance funcional dos pacientes com traumatismo e AVCi estão sendo atualmente demonstrados em estudos clínicos, alguns destes efeitos estão documentados em diferentes ensaios e revisões, como: menor incidência de transformação hemorrágica após grandes infartos cerebrais, com impacto sobre a mortalidade⁽¹⁴⁷⁾; melhor performance clínica após uma semana de TCE⁽¹⁵⁰⁾; significativo menor desvio de linha média (edema) em imagens de controle pós-AVCis extensos⁽⁹⁾ e menor formação de edema pós-contusional traumático^(10, 142).

6.1.3 Efeito da Glibenclamida na Neuroproteção

Alguns estudos identificaram um efeito anti-inflamatório na glibenclamida, associado à preservação de neurônios no hipocampo e melhor desempenho de memória em modelos de traumatismo e contusões cerebrais^(7, 149).

6.2 Considerações sobre os Desfechos

Os 78 pacientes estudados tiveram caracterização semelhante no que diz respeito a sua randomização, ou seja, os grupos demonstraram variáveis estatisticamente semelhantes: idade ($p=0,732$), sexo ($p=0,082$), etnia ($p=0,709$), HH ($p=0,441$), mFS ($p=0,736$) e WFNS ($p=0,791$), o que demonstra a efetividade da randomização em produzir grupos homogêneos, eliminando potenciais fatores confundidores. A maioria dos estudos^(107, 113, 116, 117) trabalha com uma população

majoritariamente de etnia branca, mas, neste estudo, houve uma alocação randomizada equitativa entre diversas etnias.

A glibenclamida determinou um desfecho clínico favorável em 39,5% (mRS 0-2) dos pacientes tratados à época do término do tratamento, com melhora deste desfecho para 60,5% após 6 meses de seguimento, o que em comparação ao grupo-controle foi 32,5% e 50% respectivamente, mas sem demonstrar diferença estatística entre os grupos ($p=0,379$ na alta e $p=0,235$ após 6 meses) na análise univariada. Na análise multivariada, do mesmo modo, o grupo placebo não foi associado a um pior desfecho funcional, como se esperava previamente.

A maioria dos estudos com BIIB093 e que utilizaram escalas funcionais como mRS, não obtiveram diferença estatística entre seus grupos, tanto nos estudos de TCE⁽¹⁴²⁾⁽¹⁰⁾, como nos de edema por AVCi ⁽⁹⁾. Não há outros estudos, avaliando o efeito na glibenclamida em HSA para fazermos uma comparação direta. O estudo de Zafardoost et al. (2016) ⁽¹⁵⁰⁾, por sua vez, utilizou a escala de prognóstico de Glasgow de modo seriado (12h, 24h e 1 semana), conseguindo demonstrar bom desfecho com o uso de glibenclamida oral após 1 semana do traumatismo, embora não haja uma análise a longo prazo.

Em Khalili et al. (2017) ⁽¹⁰⁾ e Eisenberg et al. (2020) ⁽¹⁴²⁾, esta ausência de diferença estatística entre os desfechos favoráveis (mRS 0-2) entre seus grupos após o seguimento, é bem semelhante à do presente estudo, mesmo com as melhoras descritas em exames de imagem seriados para acompanhar o volume das contusões cerebrais pós-traumáticas. Do mesmo modo, o desfecho primário de Sheth et al. (2016) ⁽⁹⁾, mRS 0-4, apesar do objetivo de correção adicional com craniectomias descompressivas, foi sem diferença estatística com o grupo placebo dentro do período de 90 dias. Embora, uma análise posterior tenha demonstrado menor mortalidade ao se ajustar a idade dos pacientes para menos que 70 anos ⁽¹⁴⁶⁾, uma idade similar a da amostra aqui apresentada (média: 53 anos).

Ao se analisar especificamente os desfechos desfavoráveis (mRS 3-6), podemos identificar que achados de idade elevada ($p = 0,001$), alto grau na escala WFNS ($p < 0,001$) e os pacientes tratados por microcirurgia ($p = 0,002$) foram mais propensos a este desfecho. Apesar do que se refere a maioria dos estudos ^(54, 55, 113),

neste ensaio a escala mFS não foi determinante estatisticamente para a presença de vasoespasmo clínico ($p = 0,160$), como também para um desfecho desfavorável ($p = 0,105$).

Após o período de seguimento, a mortalidade encontrada para ambos os grupos não apresentou diferença estatística ($p=0,655$), ao mesmo tempo, foi compatível com a mortalidade (30%) descrita pela literatura ⁽¹¹³⁾. Do mesmo modo, o estudo de Thompson et al. (2013) ⁽¹⁵³⁾, sobre o efeito da glibenclamida em tumores cerebrais de modelos, não mostrou diferença de mortalidade nem entre o grupo glibenclamida em relação ao grupo dexametasona, nem de ambos em relação ao grupo-controle, embora este não tenha sido o objetivo do estudo, mas sugeriu um papel da glibenclamida similar ao da dexametasona no controle de edema cerebral.

6.3 Efeito da Glibenclamida sobre o Vasoespasmo

A presença de vasoespasmo clínico foi menor no grupo tratado ($p=0,038$) em uma análise univariada com significância estatística, o que pode denotar efeito clínico positivo dentro do período de tratamento estipulado de 21 dias. A análise multivariada por regressão logística, por sua vez, não demonstrou diferença estatística para o grupo glibenclamida ($p = 0,202$). Isso se deve a diversos fatores. O grupo glibenclamida teve maior tendência a tratamento endovascular (47,4%; $p=0,051$) e na amostragem o grupo submetido à terapia endovascular teve menos vasoespasmo e melhor desfecho em relação ao grupo abordado cirurgicamente ($p = 0,002$). Adicionalmente, no grupo glibenclamida, o tempo entre o sangramento e o tratamento definitivo do aneurisma roto foi menor e foi bem clara a observação de que quanto menor esse tempo, menor será a incidência de vasoespasmo ($p=0,019$).

É importante ressaltar que o grupo tratado cirurgicamente compreendeu 64% da amostra e o mesmo foi destinado a todos pacientes com maiores graus de WFNS e HH, conforme o protocolo de atendimento da instituição, e que os graus mais elevados de WFNS tiveram associação direta com pior desfecho ($p<0,001$). Desse modo pode não ser correta a inferência direta de que o tratamento endovascular naturalmente determinaria menos vasoespasmo.

Em grandes estudos multicêntricos sobre o tratamento de vasoespasma, como em Lanzino et al. (1999-1)⁽¹³³⁾ em seu estudo com o mesilato de tirilazad, foi observado efeito semelhante no quesito menor vasoespasma clínico no grupo tratado e ausência de diferença estatística entre as escalas funcionais e mortalidade. Do mesmo modo foram os estudos de Tseng et al. (2005)⁽¹¹⁷⁾ com pravastatina, Macdonald et al. (2011)⁽¹¹²⁾ com o clazosentan, Mees et al. (2012)⁽⁸⁸⁾ com sulfato de magnésio, e Kirkpatrick et al. (2014)⁽¹²⁰⁾ com a sinvastatina. Para todos estes estudos, metanálises posteriores mantiveram a ausência de resposta^(105, 109, 113, 119), sendo a única exceção para uso de estatinas que passou a exibir efeito positivo em vasoespasma na metanálise recente de Shen et al. (2019)⁽¹²¹⁾.

6.4 Considerações sobre o Intervalo de Tempo de Tratamento

Uma vez correlacionando-se o tempo de tratamento total com a literatura mundial, observou-se que o período utilizado de 21 dias foi superior para a maioria dos estudos com vasoespasma^(107, 113, 116, 117) os quais utilizaram média de 12-14 dias de tratamento após a HSA, exceto em Kirkpatrick et al. (2014)⁽¹²⁰⁾ que usou sinvastatina pelos mesmos 21 dias.

Nos estudos com glibenclamida oral ou injetável para traumatismo ou isquemia^(9, 10, 150), por sua vez, buscaram iniciar a droga o mais rápido possível e a mantiveram entre 07-10 dias. A decisão tomou como base o período completo de observação de vasoespasma e o tempo relativamente maior não foi determinante para a presença de hipoglicemia.

O estudo pioneiro de Allen et al. (1983)⁽¹²²⁾ com a nimodipina foi semelhante nesse sentido e, de certa forma, deu base a esta decisão, este utilizou o mesmo critério de inclusão de até 96 horas após a HSA e a duração de 21 dias de tratamento. O autor empregou como desfecho primário a mortalidade entre os grupos e a ocorrência de déficits neurológicos tardios, conseguindo demonstrar sem o uso de escalas prognósticas ou de marcadores bioquímicos a superioridade do grupo tratado em relação ao grupo placebo.

O tempo médio para início da medicação nos estudos que usaram BIIB093 foi 10h, o que é correlacionado diretamente à doença em questão, uma vez que todos os tratamentos que cercam o AVCi são os mais imediatos possíveis, já em HSA, apesar de também se iniciar patologicamente ao mesmo tempo e de se buscar tratar o mais precoce possível, o vasoespasma clínico só é detectável, geralmente, após um curto período de alguns dias.

Ainda em relação ao tempo de início da medicação, o estudo unicêntrico que avaliou em 80 pacientes a pravastatina versus placebo ⁽¹¹⁷⁾, que demonstrou benefício na redução do vasoespasma e queda da modalidade, conseguiu iniciar a medicação em tempo médio de 1,8 dias, e, neste estudo, o tempo médio foi 2,7 dias, valor ainda menor que o especificado para início de protocolo em van den Bergh et al. (2005) ⁽¹⁰⁷⁾ de 4 dias. O tempo, consideravelmente, tardio para início do tratamento foi atribuído à demora na admissão hospitalar destes pacientes, em razão da demora de transferência para o centro de tratamento relacionado a protocolos do sistema de saúde e à necessidade de transferência do enfermo para unidades de terapia intensiva. Em razão do risco teórico de hipoglicemia antes de grandes procedimentos, o protocolo foi iniciado somente após a execução do tratamento definitivo do aneurisma roto, causando demora adicional na instituição do tratamento, o que pode ter influenciado negativamente o desfecho.

A dose utilizada foi de 5 mg diários, sendo similar à de Zafardoost et al. (2016) ⁽¹⁵⁰⁾, que tomava 5 mg divididos em 2,5 mg a cada 12h, mas, inferior à de Khalili et al. (2017) ⁽¹⁰⁾ de 10 mg dia, que apesar de ser o dobro da dose, manteve uma taxa bem próxima de hipoglicemia ao final (6,5%).

6.5 Considerações sobre Efeitos Adversos

Em relação aos efeitos colaterais no estudo vigente, foi detectado até 7,7% (3 de 39 pacientes) com efeitos colaterais de hipoglicemia atribuíveis ao uso da glibenclamida. Este efeito indesejado pode ser atribuído à formulação oral da glibenclamida, haja vista que estudos como os de Zweckberger et al. (2014) ⁽¹⁵⁵⁾, Sheth (2016) ⁽⁹⁾ e Eisenberg et al. (2020) ⁽¹⁴²⁾, que testaram a glibenclamida injetável em

modelos experimentais ou pacientes com TCE e AVCi identificaram segurança no uso da droga, com ausência ou baixa a presença de hipoglicemia sintomática, assim como demonstrou benefício, mesmo em doses consideradas baixas na redução de edema cerebral e no volume de contusões.

Em contrapartida Zafardoost et al. (2016) ⁽¹⁵⁰⁾, que também utilizou dose similar de glibenclamida, não relatou casos de hipoglicemia em sua série. Conforme Jiang et al. (2017) ⁽¹⁴⁸⁾, não houve casos de hipoglicemia em seus modelos e a oscilação de desvio- padrão da aferição de glicemia foi baixa. Na amostra de Eisenberg et al. (2020) ⁽¹⁴²⁾, dois pacientes de 28 apresentaram valores glicêmicos abaixo de 55 mg/dL, um taxa idêntica ao presente estudo, mas estes não tiveram seu tratamento interrompido, sendo somente usado um rigoroso protocolo de controle da hipoglicemia. Já em Sheth et al. (2016) ⁽⁹⁾ (GAMES-RP), a taxa de hipoglicemia relatada foi mais elevada, nove de 44 pacientes (20,5%), mas nenhum paciente tornou-se sintomático ou foi excluído do estudo em razão do protocolo de reversão, apesar de um paciente ter exibido hipoglicemia considerada, como grave pelos autores. Em outros estudos para vasoespasmos como o estudo multicêntrico que avaliou o clazosentan ⁽¹¹³⁾, a exemplo, não detectou benefício da medicação para grupos de classificação WFNS I-II, tendo posteriormente abortado o estudo em razão de efeitos colaterais graves documentados.

O fenômeno da hipoglicemia é pouco ou quase não observado na maioria dos estudos, especialmente, naqueles como os de TCE ^(10, 150) que utilizam uma população mais jovem e previamente sadia, o que já não se repete com os estudos de AVCi ^(9, 142). A aplicação de glibenclamida oral em detrimento da injetável, apesar de criticada na revisão de Jha et al. (2020) ⁽¹⁵⁶⁾, onde o autor menciona o risco de picos supratrapêuticos da medicação e o risco das dosagens seriadas especialmente, em um contexto de baixo PH gástrico (que influencia o nível plasmático da droga), assim como defende o uso da BIIB093, parece não ter a repercussão imaginada.

6.6 Efeito da Glibenclamida sobre a Qualidade de Vida e Performance Cognitiva

O questionário SF-36 é resultado de um antigo desejo dos pesquisadores em quantificar a qualidade de vida dos pacientes estudados ⁽¹⁵⁷⁾. Sua tradução e aplicação em idiomas fora do Inglês deve ser criteriosa e deve levar em consideração fatores culturais para que obtenha seu pleno efeito planejado ^(158, 159). O questionário é, portanto, um instrumento formado por 36 itens, englobados em oito domínios, que são pontuados em escore de 0 a 100, onde 100 representa o melhor estado de saúde e 0 o pior estado. Estes domínios são: capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental ⁽¹⁶⁰⁾.

Uma vez quantificando-se a qualidade de vida de indivíduos, podemos então estabelecer noções comparativas entre diferentes grupos, podendo-se, assim, avaliar terapias clínicas e seu possível impacto sobre a qualidade de vida destes pacientes.

O teste neuropsicológico *Montreal Cognitive Assessment Score* (MoCA) é um teste recente que procura avaliar déficits cognitivos leves, sendo de grande utilidade em pacientes acometidos por eventos isquêmicos cerebrais, com reconhecimento internacional ^(161, 162). Em Nakaoku, 2018 ⁽¹⁶³⁾, o teste mostrou-se superior ao teste mini-mental, sobretudo no que diz respeito à análise de funções executivas em pacientes pós-isquemia cerebral.

Este teste consiste de um total de 30 pontos, aplicados em 10 minutos, onde são testadas as funções: Visuo-executiva (3 pontos[pt]), onde o paciente deve desenhar um relógio (1 pt), um cubo tridimensional (1pt) e ligar pontos no papel evitando outros (1pt); Nomeação, pela confrontação do nome de três animais “pouco familiares” (1 pt para cada); Atenção, testada por meio de uma tarefa que demande atenção (1pt), uma tarefa de subtração matemática seriada (3 pts) e leitura da sequência de números (normal e inversa) (1pt); Linguagem, repetição de frases sintaticamente complexas (2 pts) e uma tarefa de fluência fonética (1 pts); Evocação memorial tardia, memorizar cinco palavras sem-nexo e recuperá-las após 5 minutos (5pts), Por fim, orientação em tempo e espaço (6 pts). O teste conta com um ajuste de escolaridade ⁽¹⁶⁴⁾.

O destaque oferecido ao teste em pacientes com eventos isquêmicos agudos torna-se válido também para pacientes acometidos por alterações neurológicas fruto de vasoespasmo, haja vista a grande possibilidade de permanência destes déficits a longo prazo e de todas as alterações cognitivas ou funcionais que os mesmos determinam.

Conforme Jiang et al. (2017) ⁽¹⁴⁸⁾ em seu estudo com modelos de traumatismo, houve efeito positivo na preservação da memória espacial e do quadro neurológico motor dos modelos tratados em relação ao grupo controle, tal qual a maior preservação das ZO's com consequente melhor integridade da BHE e menor formação de edema. Tais achados podem servir de sustentação teórica para um argumento de melhor performance cognitiva nos pacientes tratados. Esta hipótese não foi observada no presente estudo nas escalas funcionais após 6 meses de observação ($p=0,235$), um fator que também pode se dever a longo tempo de observação, em que há a possibilidade de recuperação neurológica natural neste período, considerando a melhora progressiva de valores de mRS ao longo do tempo para ambos os grupos. Em Sheth et al. (2016) ⁽⁹⁾, o período analisado foi menor 90 dias, mas a medicação não determinou diferença entre os grupos com o uso de mRS e somente após uma análise reajustada, com escalas funcionais diferentes e períodos de 6 e 12 meses, foi possível detectar diferenças estatisticamente significativas ^(144, 146).

O teste neuropsicológico (MoCA) e o questionário sobre qualidade de vida (SF-36) não evidenciaram diferenças entre os grupos em nenhum de seus domínios ($p=0,887$). Ao contrário do analisado pelos modelos de traumatismo de Patel et al. (2010) ⁽⁷⁾ e de hemorragia da prematuridade de Tosun et al. (2013) ⁽¹⁵⁴⁾, a glibenclâmida oral não demonstrou atividade de preservação de neurônios do hipocampo em relação ao grupo controle, haja vista a semelhante avaliação de qualidade de vida e entre os grupos, mas ao se avaliar o quesito “evocação tardia” do teste Moca, que avalia a memória durante sua execução, foi observada tendência de melhor resultado com o grupo tratado ($p=0,060$). O efeito positivo da droga sobre a preservação da memória também foi visto por Stokum et al. (2017) ⁽¹⁴⁹⁾ em seus modelos de traumatismo, os autores também não observaram resposta em demais funções cognitivas. Esta informação poderia ser reconfirmada em estudos futuros por

meio de testes neuropsicológicos que avaliem prospectivamente a memória entre os grupos, de maneira mais específica.

6.7 Efeitos Esperados no Tratamento com Glibenclamida

Dentre os efeitos benéficos já relatados sobre a glibenclamida, ganha destaque seu papel sobre o edema cerebral. Conforme exposto por Chen et al. (2003) ⁽¹³²⁾, a sulfonilureia é capaz de se ligar a receptores Sur1-Trpm4 e prevenir sua abertura descontrolada, mas não exerce efeito sobre os canais já abertos, ou seja, seu efeito benéfico só deve ser observado em situações de uso precoce da medicação. Em Sheth et al. (2016) ⁽⁹⁾, apesar da ausência de diferença entre os desfechos primários e secundários dos grupos, um achado secundário interessante foi a presença de um desvio de linha média após AVCi maligno cerca de duas vezes superior no grupo-controle. Os mesmos autores estabeleceram o início do tratamento dentro de 10h do início dos déficits neurológicos, algo interessante pelo ponto de vista da ação patológica e resposta de ação da medicação, mas a resposta clínica final, conforme mencionado acima, não foi expressiva em relação ao placebo.

Embora não seja o objetivo primário deste estudo, 16,6% dos pacientes evoluíram com edema cerebral grave pós-HSA, necessitando de craniectomia descompressiva, o que ocorreu nos primeiros dias após o sangramento. De acordo com estudos atuais, o momento de “up-regulation” do canal Sur1-Trmp4 é iniciado junto ao processo de isquemia, ao mesmo tempo que a instalação de edema progride e sabendo-se que uma vez abertos estes canais, eles não são mais susceptíveis a fechamento. Nesse intuito, trabalhos como o de Gerzanich (2019) ⁽¹⁵¹⁾, que abordaram modelos de traumatismo em 24h, foram capazes de demonstrar grande benefício na contensão de edema cerebral na vigência do uso de glibenclamida. Tal efeito, talvez não tenha sido demonstrado no presente estudo ($p=0,543$) em virtude do atraso não intencional no início do tratamento (média de 3 dias) e poderia ser determinante para reduzir o número de craniectomias descompressivas. Do mesmo modo, em Sheth et al. (2016) ⁽⁹⁾ não houve diferença de mortalidade entre os grupos tratados com craniectomia descompressiva, com ou sem BIIB093, em um período entre 7 ou 90 dias.

6.8 Limitações do Estudo

Dentre os maiores limitadores do estudo que podem ser observados, está o tempo para início da medicação, haja vista que conforme revisado, a ação da glibenclamida no bloqueio de canais Sur1-Trmp4 deve ocorrer no menor tempo possível, porque, uma vez abertos, estes canais não são mais bloqueáveis e seu papel na formação do edema cerebral, segue inalterado. A formulação oral da glibenclamida aparenta ser segura para pacientes pós-HSA, mas deve-se estabelecer um bom protocolo de monitorização e correção de hipoglicemia, assim como novos estudos podem ser aqui sugeridos para avaliar a formulação oral em comparação à injetável.

Há necessidade futura de se criar novos estudos que busquem por meio de exames de imagem (TC, RM, DTC ou angiografia) documentar o efeito do tratamento da glibenclamida nestes pacientes, especialmente, o efeito sobre o edema cerebral adjunto ao vasoespasma. Mediadores inflamatórios, como as metaloproteinases (MMP-9), ainda não completamente esclarecidos, podem ser utilizados para comprovar o efeito da medicação no organismo. Portanto, novos estudos que ofereçam continuidade a esta hipótese são necessários para determinar o uso da glibenclamida na prática clínica da HSA aneurismática, assim como também a identificação de subgrupos específicos de pacientes que podem eventualmente beneficiar-se desta medicação.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

A glibenclamida determinou menos vasoespamo clínico em relação ao grupo controle ($p=0,038$) em uma análise univariada, mas, não seguiu a mesma tendência na análise multivariada ($p=0,202$). Não houve diferença estatística de mRS entre os grupos tratamento e controle, tanto no momento da alta, como tardiamente, após 6 meses de acompanhamento. Os testes neuropsicológicos não demonstraram melhora na qualidade de vida dos pacientes tratados com a glibenclamida, em nenhum dos domínios neurocognitivos estudados. Não houve impacto da medicação sobre a redução de mortalidade.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid hemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(1):44-58.
2. Wijdicks EF, Kerkhoff H, van Gijn J. Long-term follow-up of 71 patients with thunderclap headache mimicking subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 1988;2(8602):68-70.
3. Vivancos J, Gilo F, Frutos R, Maestre J, García-Pastor A, Quintana F, Roda JM, Ximénez-Carrillo A; por el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN: Díez Tejedor E, Fuentes B, Alonso de Leciana M, Alvarez-Sabin J, Arenillas J, Calleja S, Casado I, Castellanos M, Castillo J, Dávalos A, Díaz-Otero F, Egido JA, Fernández JC, Freijo M, Gállego J, Gil-Núñez A, Irimia P, Lago A, Masjuan J, Martí-Fábreas J, Martínez-Sánchez P, Martínez-Vila E, Molina C, Morales A, Nombela F, Purroy F, Ribó M, Rodríguez-Yañez M, Roquer J, Rubio F, Segura T, Serena J, Simal P, Tejada J. Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment. *Neurologia*. 2014;29(6):353-70. English, Spanish.
4. Ducruet AF, Gigante PR, Hickman ZL, Zacharia BE, Arias EJ, Grobelny BT, Gorski JW, Mayer SA, Connolly ES Jr. Genetic determinants of cerebral vasospasm, delayed cerebral ischemia and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30(4):676-88.
5. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;2007(3):CD000277.
6. Sheth KN, Kimberly WT, Elm JJ, Kent TA, Yoo AJ, Thomalla G, Campbell B, Donnan GA, Davis SM, Albers GW, Jacobson S, del Zoppo G, Simard JM, Stern

- BJ, Mandava P. Exploratory analysis of glyburide as a novel therapy for preventing brain swelling. *Neurocrit Care*. 2014;21(1):43-51.
7. Patel AD, Gerzanich V, Geng Z, Simard JM. Glibenclamide reduces hippocampal injury and preserves rapid spatial learning in a model of traumatic brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69(12):1177-90.
8. Simard JM, Geng Z, Woo SK, Ivanova S, Tosun C, Melnichenko L, Gerzanich V. Glibenclamide reduces inflammation, vasogenic edema, and caspase-3 activation after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(2):317-30.
9. Sheth KN, Elm JJ, Molyneaux BJ, Hinson H, Beslow LA, Sze GK, Ostwaldt AC, Del Zoppo GJ, Simard JM, Jacobson S, Kimberly WT. Safety and efficacy of intravenous glyburide on brain swelling after large hemispheric infarction (GAMES-RP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(11):1160-9.
10. Khalili H, Derakhshan N, Niakan A, Ghaffarpasand F, Salehi M, Eshraghian H, Shakibafard A, Zahabi B. Effects of oral glibenclamide on brain contusion volume and functional outcome of patients with moderate and severe traumatic brain injuries: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *World Neurosurg*. 2017;101:130-6.
11. Boggs DH, Simard JM, Steven A, Mehta MP. Potential of glyburide to reduce intracerebral edema in brain metastases. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(4):379-88.
12. Ramirez-Lassepas M, Espinosa CE, Cicero JJ, Johnston KL, Cipolle RJ, Barber DL. Predictors of intracranial pathologic findings in patients who seek emergency care because of headache. *Arch Neurol*. 1997;54(12):1506-9.
13. Leicht MJ. Non-traumatic headache in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1980;9(8):404-9.

14. Linn FH, Wijdicks EF, van der Graaf Y, Weerdesteyn-van Vliet FA, Bartelds AI, van Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 1994;344(8922):590-3.
15. Neil-Dwyer G, Lang D. 'Brain attack'—aneurysmal subarachnoid haemorrhage: death due to delayed diagnosis. *J R Coll Physicians*. London. 1997;31(1):49-52.
16. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006;355(9):928-39.
17. Karcz A, Holbrook J, Burke MC, Doyle MJ, Erdos MS, Friedman M, Green ED, Iseke RJ, Josephson GW, Williams K. Massachusetts emergency medicine closed malpractice claims: 1988-1990. *Ann Emerg Med*. 1993;22(3):553-9.
18. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998;29(1):251-6.
19. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355-69.
20. Morgenstern LB, Luna-Gonzales H, Huber JC Jr, Wong SS, Uthman MO, Gurian JH, Castillo PR, Shaw SG, Frankowski RF, Grotta JC. Worst headache and subarachnoid hemorrhage: prospective, modern computed tomography and spinal fluid analysis. *Ann Emerg Med*. 1998;32(3 Pt 1):297-304.
21. Bø SH, Davidsen EM, Gulbrandsen P, Dietrichs E. Acute headache: a prospective diagnostic work-up of patients admitted to a general hospital. *Eur J Neurol*. 2008;15(12):1293-9.
22. Perry JJ, Spacek A, Forbes M, Wells GA, Mortensen M, Symington C, Fortin N, Stiell IG. Is the combination of negative computed tomography result and negative

lumbar puncture result sufficient to rule out subarachnoid hemorrhage? *Ann Emerg Med.* 2008;51(6):707-13.

23. Vermeulen MJ, Schull MJ. Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Stroke.* 2007;38(4):1216-21.

24. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapovich ND, Connolly ES, Mayer SA. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA.* 2004;291(7):866-9.

25. Mayer PL, Awad IA, Todor R, Harbaugh K, Varnavas G, Lansen TA, Dickey P, Harbaugh R, Hopkins LN. Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysm. Prevalence and correlation with outcome at four institutions. *Stroke.* 1996;27(9):1558-63.

26. Hall S, Sadek AR, Dando A, Grose A, Dimitrov BD, Millar J, Macdonald JHM, Ditchfield A, Sparrow O, Bulters D. The resolution of oculomotor nerve palsy caused by unruptured posterior communicating artery aneurysms: a cohort study and narrative review. *World Neurosurg.* 2017;107:581-7.

27. Ogungbo B. The World Federation of Neurological Surgeons scale for subarachnoid haemorrhage. *Surg Neurol.* 2003;59(3):236-7; discussion 237-8.

28. Vannemreddy P, Nanda A, Kelley R, Baskaya MK. Delayed diagnosis of intracranial aneurysms: confounding factors in clinical presentation and the influence of misdiagnosis on outcome. *South Med J.* 2001;94(11):1108-11.

29. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 2000;342(1):29-36.

30. Drake CG. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg.* 1988;68(6):985-6.

31. Mattei TA, Teasdale GM. The story of the development and adoption of the Glasgow Coma Scale: Part I, the early years. *World Neurosurg.* 2020;134:311-22.
32. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and its use in future stroke trials. *Stroke.* 2017;48(7):2007-12.
33. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(12):1365-72.
34. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke.* 1996;27(4):625-9.
35. Hinson HE, Sheth KN. Manifestations of the hyperadrenergic state after acute brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2012;18(2):139-45.
36. Gao C, Liu X, Shi H, Xu S, Ji Z, Wang C, Wu P, Liu Z, Zhao S. Relationship between sympathetic nervous activity and inflammatory response after subarachnoid hemorrhage in a perforating canine model. *Auton Neurosci.* 2009;147(1-2):70-4.
37. Suarez JL, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 2006;354(4):387-96.
38. Carvi Y, Nievas MN, Archavlis E. Atypical causes of nontraumatic intracranial subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(4):354-8.
39. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid hemorrhage. *Lancet.* 2007;369(9558):306-18.
40. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke.* 2005;36(12):2773-80.

41. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968;28(1):14-20.
42. Goldstein JN, Camargo CA Jr, Pelletier AJ, Edlow JA. Headache in United States emergency departments: demographics, work-up and frequency of pathological diagnoses. *Cephalalgia.* 2006;26(6):684-90.
43. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(5):791-3.
44. Landtblom AM, Fridriksson S, Boivie J, Hillman J, Johansson G, Johansson I. Sudden onset headache: a prospective study of features, incidence and causes. *Cephalalgia.* 2002;22(5):354-60.
45. Dorsch NWC, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: I. Incidence and effects. *J Clin Neurosci.* 1994;1(1):19-26.
46. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the timing of aneurysm surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg.* 1990;73(1):18-36.
47. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1994;25(7):1342-7.
48. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery.* 2005;56(4):633-54.

-
49. de Rooij NK, Rinkel GJ, Dankbaar JW, Frijns CJ. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of clinical, laboratory, and radiological predictors. *Stroke*. 2013;44(1):43-54.
50. Abla AA, Wilson DA, Williamson RW, Nakaji P, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Spetzler RF. The relationship between ruptured aneurysm location, subarachnoid hemorrhage clot thickness, and incidence of radiographic or symptomatic vasospasm in patients enrolled in a prospective randomized controlled trial. *J Neurosurg*. 2014;120(2):391-7.
51. Schwartz TH, Solomon RA. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the literature. *Neurosurgery*. 1996;39(3):433-40.
52. Rabinstein AA, Pichelmann MA, Friedman JA, Piepgras DG, Nichols DA, McIver JI, Toussaint LG 3rd, McClelland RL, Fulgham JR, Meyer FB, Atkinson JL, Wijndicks EF. Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion. *J Neurosurg*. 2003;98(2):319-25.
53. Sheth S, Hausrath D, Numis A, Lawton MT, Josephson SA. Intraoperative rerupture during surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage is not associated with an increased risk of vasospasm. *J Neurosurg*. 2014;120(2):409-14.
54. Reilly C, Amidei C, Tolentino J, Jahromi BS, Macdonald RL. Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;101(2):255-61.
55. Kramer AH, Hehir M, Nathan B, Gress D, Dumont AS, Kassell NF, Bleck TP. A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2008;109(2):199-207.
56. Koide M, Nishizawa S, Ohta S, Yokoyama T, Namba H. Chronological changes of the contractile mechanism in prolonged vasospasm after subarachnoid

hemorrhage: from protein kinase C to protein tyrosine kinase. *Neurosurgery*. 2002;51(6):1468-74; discussion 1474-6.

57. Hansen-Schwartz J, Vajkoczy P, Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm: looking beyond vasoconstriction. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(6):252-6.

58. Findlay JM, Weir BK, Kanamaru K, Espinosa F. Arterial wall changes in cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 1989;25(5):736-45; discussion 745-6.

59. Iuliano BA, Pluta RM, Jung C, Oldfield EH. Endothelial dysfunction in a primate model of cerebral vasospasm. *J Neurosurg*. 2004;100(2):287-94.

60. Sasaki T, Wakai S, Asano T, Watanabe T, Kirino T, Sano K. The effect of a lipid hydroperoxide of arachidonic acid on the canine basilar artery. An experimental study on cerebral vasospasm. *J Neurosurg*. 1981;54(3):357-65.

61. Foley PL, Takenaka K, Kassell NF, Lee KS. Cytotoxic effects of bloody cerebrospinal fluid on cerebral endothelial cells in culture. *J Neurosurg*. 1994;81(1):87-92.

62. Moon CT, Gajdusek C, London S, Mayberg MR. Expression of endothelial nitric oxide synthase after exposure to perivascular blood. *Neurosurgery*. 2001;48(6):1328-32; discussion 1332-4.

63. Tierney TS, Clatterbuck RE, Lawson C, Thai QA, Rhines LD, Tamargo RJ. Prevention and reversal of experimental posthemorrhagic vasospasm by the periadventitial administration of nitric oxide from a controlled-release polymer. *Neurosurgery*. 2001;49(4):945-51; discussion 951-3.

64. Clatterbuck RE, Gailloud P, Tierney T, Clatterbuck VM, Murphy KJ, Tamargo RJ. Controlled release of a nitric oxide donor for the prevention of delayed cerebral

vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in nonhuman primates. *J Neurosurg.* 2005;103(4):745-51.

65. Jung CS, Oldfield EH, Harvey-White J, Espey MG, Zimmermann M, Seifert V, Pluta RM. Association of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase with cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2007;107(5):945-50.

66. Chow M, Dumont AS, Kassell NF. Endothelin receptor antagonists and cerebral vasospasm: an update. *Neurosurgery.* 2002;51:1333- 1342.

67. Seifert V, Löffler BM, Zimmermann M, Roux S, Stolke D. Endothelin concentrations in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Correlation with cerebral vasospasm, delayed ischemic neurological deficits, and volume of hematoma. *J Neurosurg.* 1995;82(1):55-62.

68. Juvela S. Plasma endothelin concentrations after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2000;92(3):390-400.

69. Sasaki T, Kasuya H, Onda H, Sasahara A, Goto S, Hori T, Inoue I. Role of p38 mitogen-activated protein kinase on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2004;35(6):1466-70.

70. Vikman P, Ansar S, Edvinsson L. Transcriptional regulation of inflammatory and extracellular matrix-regulating genes in cerebral arteries following experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *J Neurosurg.* 2007;107(5):1015-22.

71. Schoch B, Regel JP, Wichert M, Gasser T, Volbracht L, Stolke D. Analysis of intrathecal interleukin-6 as a potential predictive factor for vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2007;60(5):828-36; discussion 828-36.

72. Findlay JM, Darsaut TE. Medical management of cerebral vasospasm. In: Winn H. Youmans and Winn Neurological Surgery. Elsevier; 2018. 381:3274 -3284.

-
73. Otite F, Mink S, Tan CO, Puri A, Zamani AA, Mehregan A, Chou S, Orzell S, Purkayastha S, Du R, Sorond FA. Impaired cerebral autoregulation is associated with vasospasm and delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2014;45(3):677-82.
74. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol*. 2012;32(4):411-420.
75. Lindegaard KF, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P, Nornes H. A non-invasive Doppler ultrasound method for the evaluation of patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Radiol Suppl*. 1986;369:96-8.
76. Minhas PS, Menon DK, Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Clark JC, Pickard JD. Positron emission tomographic cerebral perfusion disturbances and transcranial Doppler findings among patients with neurological deterioration after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003;52(5):1017-22; discussion 1022-4.
77. Egge A, Sjøholm H, Waterloo K, Solberg T, Ingebrigtsen T, Romner B. Serial single-photon emission computed tomographic and transcranial doppler measurements for evaluation of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2005;57(2):237-42; discussion 237-42.
78. Hertel F, Walter C, Bettag M, Mörsdorf M. Perfusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with vasospasm: a useful new tool in the management of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2005;56(1):28-35; discussion 35.
79. Washington C, Zipfel G. Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: a review and assessment of the literature. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):312-7.

-
80. Otawara Y, Ogasawara K, Ogawa A, Sasaki M, Takahashi K. Evaluation of vasospasm after subarachnoid hemorrhage by use of multislice computed tomographic angiography. *Neurosurgery*. 2002;51(4):939-42; discussion 942-3.
81. Hattingen E, Blasel S, Dumesnil R, Vatter H, Zanella FE, Weidauer S. MR angiography in patients with subarachnoid hemorrhage: adequate to evaluate vasospasm-induced vascular narrowing? *Neurosurg Rev*. 2010;33(4):431-9.
82. Baldwin ME, Macdonald RL, Huo D, Novakovic RL, Goldenberg FD, Frank JI, Rosengart AJ. Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for in-hospital complications and poor outcome. *Stroke*. 2004;35(11):2506-11. Erratum in: *Stroke*. 2005;36(1):175. Novakovia, Roberta L [corrected to Novakovic, Roberta L].
83. Proust F, Hannequin D, Langlois O, Freger P, Creissard P. Causes of morbidity and mortality after ruptured aneurysm surgery in a series of 230 patients. The importance of control angiography. *Stroke*. 1995;26(9):1553-7.
84. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, Beckford A, Paik MC, Zhang H, Wu YC, Klebanoff LM, Raps EC, Solomon RA. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2000 Feb;31(2):383-91.
85. Rahman M, Friedman W. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery*. 2009;65(5):925-35; discussion 935-6.
86. Smith MJ, Le Roux PD, Elliott JP, Winn HR. Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;101(1):1-7.
87. Bailes JE, Spetzler RF, Hadley MN, Baldwin HZ. Management morbidity and mortality of poor-grade aneurysm patients. *J Neurosurg*. 1990;72(4):559-66.

-
88. Dorhout Mees SM, Kerr RS, Rinkel GJ, Algra A, Molyneux AJ. Occurrence and impact of delayed cerebral ischemia after coiling and after clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *J Neurol*. 2012;259(4):679-83.
89. Zwienenberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Madden LK, Smith K, Eskridge J, Newell D, Verweij B, Bullock MR, Baker A, Coplin W, Mericle R, Dai J, Rocke D, Muizelaar JP; Balloon Prophylaxis for Aneurysmal Vasospasm (BPAV) Study Group. Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke*. 2008;39(6):1759-65.
90. Jost SC, Diringer MN, Zazulia AR, Videen TO, Aiyagari V, Grubb RL, Powers WJ. Effect of normal saline bolus on cerebral blood flow in regions with low baseline flow in patients with vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2005;103(1):25-30.
91. Raabe A, Beck J, Keller M, Vatter H, Zimmermann M, Seifert V. Relative importance of hypertension compared with hypervolemia for increasing cerebral oxygenation in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2005;103(6):974-81.
92. Hoh BL, Carter BS, Ogilvy CS. Risk of hemorrhage from unsecured, unruptured aneurysms during and after hypertensive hypervolemic therapy. *Neurosurgery*. 2002;50(6):1207-12.
93. Rosenwasser RH, Armonda RA, Thomas JE, Benitez RP, Gannon PM, Harrop J. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options. *Neurosurgery*. 1999;44(5):975-9; discussion 979-80.
94. Chalouhi N, Tjoumakaris S, Thakkar V, Theofanis T, Hammer C, Hasan D, Starke RM, Wu C, Gonzalez LF, Rosenwasser R, Jabbour P. Endovascular management of cerebral vasospasm following aneurysm rupture: outcomes and predictors in 116 patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;118:26-31.

-
95. Fraticelli AT, Cholley BP, Losser MR, Saint Maurice JP, Payen D. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2008;39(3):893-8.
96. Shankar JJ, dos Santos MP, Deus-Silva L, Lum C. Angiographic evaluation of the effect of intra-arterial milrinone therapy in patients with vasospasm from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2011;53(2):123-8.
97. Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Barker FG 2nd. Does intracisternal thrombolysis prevent vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis. *Neurosurgery*. 2004;54(2):326-35.
98. Kawamoto S, Tsutsumi K, Yoshikawa G, Shinozaki MH, Yako K, Nagata K, Ueki K. Effectiveness of the head-shaking method combined with cisternal irrigation with urokinase in preventing cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;100(2):236-43.
99. Etminan N, Beseoglu K, Eicker SO, Turowski B, Steiger HJ, Hänggi D. Prospective, randomized, open-label phase II trial on concomitant intraventricular fibrinolysis and low-frequency rotation after severe subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2013;44(8):2162-8.
100. Hänggi D, Liersch J, Turowski B, Yong M, Steiger HJ. The effect of lumboventricular lavage and simultaneous low-frequency head-motion therapy after severe subarachnoid hemorrhage: results of a single center prospective Phase II trial. *J Neurosurg*. 2008;108(6):1192-9.
101. Klimo P Jr, Kestle JR, MacDonald JD, Schmidt RH. Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;100(2):215-24..
102. Andaluz N, Zuccarello M. Fenestration of the lamina terminalis as a valuable adjunct in aneurysm surgery. *Neurosurgery*. 2004;55(5):1050-9.

103. Lanzino G, Kassell NF, Dorsch NW, Pasqualin A, Brandt L, Schmiedek P, Truskowski LL, Alves WM. Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part I. A cooperative study in Europe, Australia, New Zealand, and South Africa. *J Neurosurg.* 1999;90(6):1011-7.
104. Lanzino G, Kassell NF. Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America. *J Neurosurg.* 1999;90(6):1018-24.
105. Zhang S, Wang L, Liu M, Wu B. Tirilazad for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(2):CD006778.
106. Simard JM, Aldrich EF, Schreiber D, James RF, Polifka A, Beaty N. Low-dose intravenous heparin infusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary assessment. *J Neurosurg.* 2013;119(6):1611-9.
107. van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, Dirven CM, van Gijn J, Vermeulen M, Rinkel GJ; MASH Study Group. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A randomized controlled trial. *Stroke.* 2005;36(5):1011-5.
108. Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, van Kooten F, Kuijsten HA, Boiten J, van Oostenbrugge RJ, Al-Shahi Salman R, Lavados PM, Rinkel GJ, van den Bergh WM; MASH-2 Study Group. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9836):44-9. Erratum in: *Lancet.* 2012 Dec 8;380(9858):1994. MASH-2 Study Group [added]; Boiten, J [added]; Kerklaan, J [added]; Dennesen, P J W [added]. Erratum in: *Lancet.* 2012 Jul 7;380(9836):28.
109. Golan E, Vasquez DN, Ferguson ND, Adhikari NK, Scales DC. Prophylactic magnesium for improving neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2013;28(2):173-81.

110. Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, Raabe A, Thome C, Ringel F, Breu V, Schmiedek P. Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study. *J Neurosurg*. 2005;103(1):9-17.
111. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, Frey A, Roux S, Pasqualin A; CONSCIOUS-1 Investigators. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke*. 2008;39(11):3015-21.
112. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, Vajkoczy P, Wanke I, Bach D, Frey A, Marr A, Roux S, Kassell N. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol*. 2011;10(7):618-25.
113. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, Vajkoczy P, Wanke I, Bach D, Frey A, Nowbakht P, Roux S, Kassell N. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke*. 2012;43(6):1463-9.
114. O'Driscoll G, Green D, Taylor R. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation*. 1997;95(5):1126-31.
115. Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, Floyd J, Friedman AH, Coon AL, Blessing R, Alexander MJ, Graffagnino C, Warner DS, Laskowitz DT. Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke*. 2005;36(9):2024-6.

116. Vergouwen MD, Meijers JC, Geskus RB, Coert BA, Horn J, Stroes ES, van der Poll T, Vermeulen M, Roos YB. Biologic effects of simvastatin in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(8):1444-53.
117. Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke.* 2005;36(8):1627-32.
118. Kern M, Lam MM, Knuckey NW, Lind CR. Statins may not protect against vasospasm in subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2009;16(4):527-30.
119. Su SH, Xu W, Hai J, Wu YF, Yu F. Effects of statins-use for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2014;4:4573.
120. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD; STASH Collaborators. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(7):666-75.
121. Shen J, Shen J, Zhu K, Zhou H, Tian H, Yu G. Efficacy of statins in cerebral vasospasm, mortality, and delayed cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World Neurosurg.* 2019;131:e65-e73.
122. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Boone SC, Chou SN, Kelly DL, Weir BK, Crabbe RA, Lavik PJ, Rosenbloom SB, Dorsey FC, Ingram CR, Mellits DE, Bertsch LA, Boisvert DP, Hundley MB, Johnson RK, Strom JA, Transou CR. Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 1983;308(11):619-24.

-
123. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD000277. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD000277.
124. Kronvall E, Undrén P, Romner B, Säveland H, Cronqvist M, Nilsson OG. Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration. *J Neurosurg*. 2009;110(1):58-63.
125. Lu N, Jackson D, Luke S, Festic E, Hanel RA, Freeman WD. Intraventricular nicardipine for aneurysmal subarachnoid hemorrhage related vasospasm: assessment of 90 days outcome. *Neurocrit Care*. 2012;16(3):368-75.
126. Barth M, Capelle HH, Weidauer S, Weiss C, Münch E, Thomé C, Luecke T, Schmiedek P, Kasuya H, Vajkoczy P. Effect of nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, double-blind phase IIa study. *Stroke*. 2007;38(2):330-6.
127. Dalbasti T, Karabiyikoglu M, Ozdamar N, Oktar N, Cagli S. Efficacy of controlled-release papaverine pellets in preventing symptomatic cerebral vasospasm. *J Neurosurg*. 2001;95(1):44-50.
128. Hänggi D, Etminan N, Macdonald RL, Steiger HJ, Mayer SA, Aldrich F, Diring MN, Hoh BL, Mocco J, Strange P, Faleck HJ, Miller M. NEWTON: Nimodipine microparticles to enhance recovery while reducing toxicity after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2015;23(2):274-84.
129. Ehlert A, Schmidt C, Wölfer J, Manthei G, Jacobs AH, Brüning R, Heindel W, Ringelstein EB, Stummer W, Pluta RM, Hesselmann V. Molsidomine for the prevention of vasospasm-related delayed ischemic neurological deficits and delayed brain infarction and the improvement of clinical outcome after subarachnoid hemorrhage: a single-center clinical observational study. *J Neurosurg*. 2016;124(1):51-8.

130. Dawley T, Claus CF, Tong D, Rajamand S, Sigler D, Bahoura M, Garmo L, Soo TM, Kelkar P, Richards B. Efficacy and safety of cilostazol-nimodipine combined therapy on delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial protocol. *BMJ Open*. 2020 5;10(10):e036217.
131. Kurland DB, Tosun C, Pampori A, Karimy JK, Caffes NM, Gerzanich V, Simard JM. Glibenclamide for the treatment of acute CNS injury. *Pharmaceuticals* 2013; 6(10):1287-303.
132. Chen M, Dong Y, Simard JM. Functional coupling between sulfonylurea receptor type 1 and a nonselective cation channel in reactive astrocytes from adult rat brain. *J Neurosci*. 2003;23(24):8568-77.
133. Kunte HL, Schmidt S, Eliasziw M, Del Zoppo GJ, Simard JM, Masuhr F, Weih M, Dirnagl U. Sulfonylureas improve outcome in patients with type 2 diabetes and acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38(9):2526-30.
134. Tosun C, Kurland DB, Mehta R, Castellani RJ, Dejong JL, Kwon MS, Woo SK, Gerzanich V, Simard JM. Inhibition of the Sur1-Trpm4 channel reduces neuroinflammation and cognitive impairment in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2013;44(12):3522-8.
135. Mehta RI, Ivanova S, Tosun C, Castellani RJ, Gerzanich V, Simard JM. Sulfonylurea receptor 1 expression in human cerebral infarcts. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013;72(9):871-83.
136. Simard JM, Woo SK, Schwartzbauer GT, Gerzanich V. Sulfonylurea receptor 1 in central nervous system injury: a focused review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(9):1699-717.
137. Pergakis M, Badjatia N, Chaturvedi S, Cronin CA, Kimberly WT, Sheth KN, Simard JM. BIIB093 (IV glibenclamide): an investigational compound for the

prevention and treatment of severe cerebral edema. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(12):1031-40.

138. Mutalik S, Udupa N. Glibenclamide transdermal patches: physicochemical, pharmacodynamic, and pharmacokinetic evaluations. *J Pharm Sci*. 2004;93(6):1577-94.

139. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes*. 1970;19:Suppl:789-830.

140. Simard JM, Chen M, Tarasov KV, Bhatta S, Ivanova S, Melnitchenko L, Tsymbalyuk N, West GA, Gerzanich V. Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke. *Nat Med*. 2006;12(4):433-40.

141. Simard JM, Tsymbalyuk N, Tsymbalyuk O, Ivanova S, Yurovsky V, Gerzanich V. Glibenclamide is superior to decompressive craniectomy in a rat model of malignant stroke. *Stroke*. 2010;41(3):531-7.

142. Eisenberg HM, Shenton ME, Pasternak O, Simard JM, Okonkwo DO, Aldrich C, He F, Jain S, Hayman EG. Magnetic Resonance Imaging Pilot Study of intravenous glyburide in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2020;37(1):185-93.

143. Kimberly WT, Battey TW, Pham L, Wu O, Yoo AJ, Furie KL, Singhal AB, Elm JJ, Stern BJ, Sheth KN. Glyburide is associated with attenuated vasogenic edema in stroke patients. *Neurocrit Care*. 2014;20(2):193-201.

144. Kimberly WT, Bevers MB, von Kummer R, Demchuk AM, Romero JM, Elm JJ, Hinson HE, Molyneaux BJ, Simard JM, Sheth KN. Effect of IV glyburide on adjudicated edema endpoints in the GAMES-RP Trial. *Neurology*. 2018;91(23):e2163-e2169.

145. Vorasayan P, Bevers MB, Beslow LA, Sze G, Molyneaux BJ, Hinson HE, Simard JM, von Kummer R, Sheth KN, Kimberly WT. Intravenous glibenclamide reduces lesional water uptake in large hemispheric infarction. *Stroke*. 2019;50(11):3021-7.
146. Sheth KN, Petersen NH, Cheung K, Elm JJ, Hinson HE, Molyneaux BJ, Beslow LA, Sze GK, Simard JM, Kimberly WT. Long-term outcomes in patients aged ≤ 70 years with intravenous glyburide from the Phase II GAMES-RP Study of Large Hemispheric Infarction: an exploratory analysis. *Stroke*. 2018;49(6):1457-63.
147. Kunte H, Busch MA, Trostorf K, Vollnberg B, Harms L, Mehta RI, Castellani RJ, Mandava P, Kent TA, Simard JM. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke in diabetics on sulfonylureas. *Ann Neurol*. 2012;72(5):799-806.
148. Jiang B, Li L, Chen Q, Tao Y, Yang L, Zhang B, Zhang JH, Feng H, Chen Z, Tang J, Zhu G. Role of glibenclamide in brain injury after intracerebral hemorrhage. *Transl Stroke Res*. 2017;8(2):183-93.
149. Stokum JA, Keledjian K, Hayman E, Karimy JK, Pampori A, Imran Z, Woo SK, Gerzanich V, Simard JM. Glibenclamide pretreatment protects against chronic memory dysfunction and glial activation in rat cranial blast traumatic brain injury. *Behav Brain Res*. 2017;333:43-53.
150. Zafardoost P, Ghasemi AA, Salehpour F, Piroti C, Ziaei E. Evaluation of the Effect of glibenclamide in patients with diffuse axonal injury due to moderate to severe head trauma. *Trauma Mon*. 2016;21(5):e25113..
151. Gerzanich V, Stokum JA, Ivanova S, Woo SK, Tsymbalyuk O, Sharma A, Akkenti F, Imran Z, Aarabi B, Sahuquillo J, Simard JM. Sulfonylurea receptor 1, transient receptor potential cation channel subfamily M Member 4, and KIR6.2: role in hemorrhagic progression of contusion. *J Neurotrauma*. 2019;36(7):1060-79.

-
152. Simard JM, Kahle KT, Gerzanich V. Molecular mechanisms of microvascular failure in central nervous system injury--synergistic roles of NKCC1 and SUR1/TRPM4. *J Neurosurg*. 2010;113(3):622-9.
153. Thompson EM, Pishko GL, Muldoon LL, Neuwelt EA. Inhibition of SUR1 decreases the vascular permeability of cerebral metastases. *Neoplasia*. 2013;15(5):535-43.
154. Tosun C, Koltz MT, Kurland DB, Ijaz H, Gurakar M, Schwartzbauer G, Coksaygan T, Ivanova S, Gerzanich V, Simard JM. The protective effect of glibenclamide in a model of hemorrhagic encephalopathy of prematurity. *Brain Sci*. 2013;3(1):215-38.
155. Zweckberger K, Hackenberg K, Jung CS, Hertle DN, Kiening KL, Unterberg AW, Sakowitz OW. Glibenclamide reduces secondary brain damage after experimental traumatic brain injury. *Neuroscience*. 2014;272:199-206.
156. Jha RM, Bell J, Citerio G, Hemphill JC, Kimberly WT, Narayan RK, Sahuquillo J, Sheth KN, Simard JM. Role of sulfonylurea receptor 1 and glibenclamide in traumatic brain injury: a review of the evidence. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):409.
157. Bowling A. The concept of quality of life in relation to health. *Med Secoli*. 1995;7(3):633-45.
158. Mathias SD, Fifer SK, Patrick DL. Rapid translation of quality of life measures for international clinical trials: avoiding errors in the minimalist approach. *Qual Life Res*. 1994;3(6):403-12.
159. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(12):1417-32.

-
160. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico da avaliação da qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.
161. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991.
162. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, Powers WJ, DeCarli C, Merino JG, Kalaria RN, Vinters HV, Holtzman DM, Rosenberg GA, Wallin A, Dichgans M, Marler JR, Leblanc GG. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006;37(9):2220-41. Erratum in: *Stroke*. 2007 Mar;38(3):1118. Wallin, Anders [added].
163. Nakaoku Y, Oishi N, Hase Y, Hase M, Saito S, Mitsueda T, Matsui M, Toyoda K, Nagatsuka K, Kalaria RN, Fukuyama H, Ihara M, Takahashi R. Montreal Cognitive Assessment score correlates with regional cerebral blood flow in post-stroke patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;174:68-74.
164. Dong Y, Sharma VK, Chan BP, Venketasubramanian N, Teoh HL, Seet RC, Tanicala S, Chan YH, Chen C. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):15-8.

9 ANEXOS

ANEXOS

Tabela 7 - Distribuição geral dos pacientes de acordo com o questionário SF-36

Nome	Alocação	Capacidade Funcional	Limitação por aspectos físicos	Dor	Estado Geral de Saúde	Vitalidade	Aspectos Sociais	Limitação por Aspectos Emocionais	Saúde Mental
1	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Glibenclamida	90	100	84	87	90	100	100	100
4	Glibenclamida	90	90	62	42	10	75	0	20
5	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Placebo	80	100	84	72	85	100	100	88
7	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
8	Glibenclamida	90	100	84	87	90	100	100	100
9	Placebo	80	0	72	72	50	38	0	48
10	Placebo	0	0	22	57	15	25	0	4
11	Glibenclamida	90	100	84	87	90	100	100	100
12	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
13	Glibenclamida	95	100	61	92	90	100	100	96
14	Glibenclamida	95	50	84	27	90	100	100	92
15	Placebo	75	25	61	82	95	88	100	76
16	Placebo	85	100	52	87	70	100	100	88
17	Glibenclamida	70	25	31	75	75	100	100	96
18	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
19	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
20	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
21	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
22	Glibenclamida	75	25	61	82	95	88	100	76
23	Placebo	95	25	62	77	95	100	100	96
24	Placebo	100	75	62	67	85	62	100	68
25	Placebo	45	0	31	57	45	75	67	28
26	Placebo	90	100	84	87	90	100	100	100
27	Glibenclamida	0	0	62	15	15	25	0	12
28	Glibenclamida	85	50	100	67	45	88	33	56
29	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
30	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
31	Placebo	40	25	85	52	33	88	33	62
32	Placebo	45	0	61	25	45	62	100	64
33	Glibenclamida	?	?	?	-	-	-	-	-
34	Glibenclamida	100	100	100	92	85	100	71	75
35	Glibenclamida	90	100	84	87	90	100	100	100
36	Placebo	90	90	62	42	10	75	0	20
37	Placebo	90	100	84	87	90	100	100	100
38	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
39	Glibenclamida	85	50	100	67	45	88	33	56
40	Glibenclamida	85	50	100	67	45	88	80	56
41	Placebo	90	25	31	30	30	25	0	20
42	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
43	Glibenclamida	95	100	84	97	90	100	100	80
44	Placebo	100	100	100	92	85	100	33	52
45	Glibenclamida	0	0	22	10	15	0	0	24
46	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
47	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
48	Glibenclamida	0	0	22	10	15	0	0	24
49	Placebo	100	100	100	92	85	100	33	52
50	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
51	Glibenclamida	30	0	72	62	55	88	100	72
52	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
53	Placebo	100	100	100	92	85	100	50	52
54	Placebo	100	100	100	92	85	100	67	72
55	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
56	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
57	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
58	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
59	Placebo	100	25	74	42	55	75	33	36
60	Glibenclamida	85	50	100	67	45	88	33	56
61*	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
62	Placebo	70	0	41	47	85	62	100	80
63	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
64	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
65	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
66	Glibenclamida	100	100	100	92	85	100	80	70
67	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
68	Glibenclamida	90	100	84	87	90	100	100	100
69	Placebo	0	0	30	10	15	0	0	25
70	Glibenclamida	100	100	100	92	85	100	33	52
71	Glibenclamida	100	33	25	80	85	100	25	50
72	Glibenclamida	75	25	50	80	95	90	100	45
73	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
74	Glibenclamida	0	0	22	57	15	25	0	4
75	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
76	Placebo	100	25	74	42	55	75	0	36
77	Placebo	80	100	84	72	85	100	100	88
78	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
79	Placebo	100	100	100	90	85	100	80	60

*Paciente removido devido hipoglicemia refratária persistente

Tabela 8 - Distribuição geral dos pacientes de acordo com o teste MoCA em seus domínios

Nome	Alocação	MoCA Total	Visuoespacial/ E-ecutiva	Nomeação	Atenção	Linguagem	Abstração	Evocação Tardia	Orientação
1	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Glibenclamida	28	normal	normal	normal	normal	normal	alterado	normal
4	Glibenclamida	24	Alterado	normal	normal	normal	normal	alterado	normal
5	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Placebo	29	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Alterado	Normal
7	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
8	Glibenclamida	28	normal	normal	normal	normal	normal	alterado	normal
9	Placebo	17	Alterado	Normal	Alterado	Alterado	Alterado	Alterado	Alterado
10	Placebo	18	alterado	normal	normal	normal	normal	alterado	alterado
11	Glibenclamida	28	normal	normal	normal	normal	normal	alterado	normal
12	Placebo	0	altrado	alterado	Alterado	Alterado	Alterado	alterado	Alterado
13	Glibenclamida	25	normal	normal	alterado	normal	alterado	alterado	normal
14	Glibenclamida	13	Alterado	alterado	alterado	alterado	normal	alterado	alterado
15	Placebo	26	alterado	normal	alterado	alterado	normal	alterado	normal
16	Placebo	27	normal	normal	normal	alterado	normal	alterado	normal
17	Glibenclamida	26	normal	normal	normal	alterado	alterado	alterado	normal
18	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
19	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
20	Placebo	0	Alterado	alterado	Alterado	Alterado	Alterado	alterado	Alterado
21	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
22	Glibenclamida	18	alterado	normal	normal	normal	normal	alterado	alterado
23	Placebo	24	alterado	normal	alterado	alterado	normal	alterado	normal
24	Placebo	29	alterado	normal	normal	normal	normal	normal	normal
25	Placebo	21	normal	normal	alterado	alterado	normal	alterado	alterado
26	Placebo	28	normal	normal	normal	normal	normal	alterado	normal
27	Glibenclamida	8	alterado	alterado	alterado	alterado	alterado	alterado	alterado
28	Glibenclamida	17	alterado	normal	alterado	alterado	alterado	alterado	alterado
29	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
30	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
31	Placebo	14	alterado	alterado	alterado	alterado	alterado	alterado	alterado
32	Placebo	8	alterado	alterado	alterado	alterado	alterado	alterado	alterado
33	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
34	Glibenclamida	28	normal	normal	normal	normal	normal	alterado	normal
35	Glibenclamida	28	normal	normal	normal	normal	normal	alterado	normal
36	Placebo	26	normal	normal	normal	normal	normal	alterado	normal
37	Placebo	28	normal	normal	normal	normal	normal	alterado	normal
38	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
39	Glibenclamida	24	alterado	normal	alterado	alterado	normal	alterado	normal
40	Glibenclamida	24	alterado	normal	alterado	alterado	normal	alterado	normal
41	Placebo	24	alterado	normal	alterado	alterado	normal	alterado	normal
42	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
43	Glibenclamida	26	normal	normal	alterado	normal	normal	alterado	normal
44	Placebo	29	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
45	Glibenclamida	8	alterado	alterado	alterado	alterado	alterado	alterado	alterado
46	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
47	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
48	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
49	Placebo	29	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
50	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
51	Glibenclamida	26	normal	normal	normal	normal	normal	alterado	normal
52	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
53	Placebo	29	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
54	Placebo	28	normal	normal	normal	normal	normal	alterado	normal
55	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
56	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
57	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
58	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
59	Placebo	17	alterado	normal	alterado	alterado	alterado	alterado	alterado
60	Glibenclamida	17	alterado	normal	alterado	alterado	alterado	alterado	alterado
61*	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
62	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
63	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
64	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
65	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
66	Glibenclamida	17	normal	normal	alterado	normal	alterado	alterado	normal
67	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
68	Glibenclamida	28	normal	normal	normal	normal	normal	alterado	normal
69	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
70	Glibenclamida	17	normal	normal	alterado	normal	alterado	alterado	normal
71	Glibenclamida	17	normal	normal	alterado	normal	alterado	alterado	normal
72	Glibenclamida	25	alterado	normal	alterado	alterado	normal	alterado	normal
73	Placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
74	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
75	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
76	Placebo	17	alterado	normal	alterado	alterado	alterado	alterado	alterado
77	Placebo	29	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Alterado	Normal
78	Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	-
79	Placebo	17	normal	normal	alterado	normal	alterado	alterado	normal

*Paciente removido devido hipoglicemia refratária persistente

Tabela 9 - Distribuição geral dos pacientes por sua alocação no processo de randomização

Nome	Idade	Sexo	Etnia	Alocação	Hunt & Hess	Escala modificada de Fisher	Escala WFNS	Aneurismas	Local de sangramento	Hidrocefalia	Tratamento do aneurisma	Tempo decorrido HSA-Medicação (dias)	Vasoespasmto Clínico	mRS na Alta	mRS após 6m	Craniectomia Descompressiva	Hipoglicemia
1	55	F	Branca	Placebo	IV	IV	V	ACM D.	Cortical, ventrículos laterais, vale silviano, cisternas da base (bilateralmente)	Sim	Cirurgia	4	–	6	6	Sim	–
2	62	F	Parda	Glibenclamida	IV	III	IV	ACoA	Cortical, ventrículos laterais, vale silviano, cisternas da base (bilateralmente)	Sim	Cirurgia	4	Sim	6	6	–	–
3	21	F	Branca	Glibenclamida	II	III	III	ACoA	Fissura interemisférica	–	Embolização	4	–	2	0	–	–
4	40	F	Branca	Glibenclamida	II	III	I	ACM D	Vale silviano bilateral	–	Cirurgia	3	Sim	1	0	–	–
5	62	M	Negra	Glibenclamida	III	IV	II	ACPI D	Cortical, ventrículos laterais, vale silviano, cisternas da base (bilateralmente)	Sim	Embolização	4	–	5	6	–	–
6	61	M	Branco	Placebo	II	III	I	Blister	Cisternas da base	–	Embolização	3	–	1	0	–	–
7	61	F	Negra	Glibenclamida	IV	III	IV	ACoP	Cisternas da base	–	Cirurgia	2	–	6	6	–	–
8	21	M	Pardo	Glibenclamida	III	III	III	ACM D	Vale silviano unilateral e fissura interemisférica	–	Cirurgia	4	–	1	1	Sim	–
9	70	M	Pardo	Placebo	III	IV	II	ACoA	Vale bilateralmente, fissura interhemisférica	Sim	Cirurgia	2	–	3	3	–	–
10	43	F	Branco	Placebo	IV	IV	IV	ACM D	Cortical, ventrículos laterais, vale silviano, cisternas da base (bilateralmente)	Sim	Cirurgia	2	–	4	4	Sim	–
11	48	F	Negra	Glibenclamida	I	I	I	ACA	Fissura interemisférica	–	Embolização	4	–	1	0	–	–
12	52	F	Negra	Placebo	II	III	I	ACoP D	Vale silviano unilateral, fissura interemisférica, fossa posterior	–	Cirurgia	2	–	5	4	–	–
13	53	F	Parda	Glibenclamida	II	III	I	A. Vertebral	Vale silviano unilateral, interemisférica e fossa post	–	Embolização	4	–	2	0	–	–
14	46	F	Parda	Glibenclamida	II	III	I	ACM eq.	Vale silviano bilateral	–	Cirurgia	3	–	3	0	–	–
15	56	F	Parda	Placebo	I	III	I	ACM D	Vale bilateral e fissura interemisférica	–	Cirurgia	4	–	1	1	–	–
16	65	F	Branca	Placebo	IV	IV	IV	ACoP	Cisternas da base, VL, vale bilateral	Sim	Embolização	2	–	2	0	–	–
17	54	F	Branca	Glibenclamida	II	III	I	ACM	Cisternas da base e vale silviano unilateral	–	Cirurgia	3	–	3	0	–	–
18	59	M	Branca	Glibenclamida	IV	III	V	ACoA	Vale bilateral, interemisférica, cisternas da base	–	Cirurgia	3	–	4	6	–	–

continua

Tabela 9 - Distribuição geral dos pacientes por sua alocação no processo de randomização (continuação)

Nome	Idade	Sexo	Etnia	Alocação	Hunt & Hess	Escala modificada de Fisher	Escala WFNS	Aneurismas	Local de sangramento	Hidrocefalia	Tratamento do aneurisma	Tempo decorrido HSA-Medicação (dias)	Vasoespasmto Clínico	mRS na Alta	mRS após 6m	Craniectomia Descompressiva	Hipoglicemia
19	27	F	Negra	Placebo	IV	III	IV	ACM	Cisternas da base, vale unilateral. e cortical unilateral	–	Cirurgia	4	sim	4	6	–	–
20	63	F	Branca	Placebo	II	I	II	ACoP	Vale silviano unilateral	–	Cirurgia	4	–	3	3	–	–
21	67	F	Parda	Glibenclamida	II	IV	II	ACM	Cisternas da base, vale unilateral e IV ventrículo	–	Cirurgia	4	–	5	6	–	–
22	57	F	Branca	Glibenclamida	II	III	II	ACoP	Cisternas da base	–	Embolização	4	–	2	0	–	–
23	44	F	Negra	Placebo	II	I	I	ACoA	Fissura interemisférica	–	Cirurgia	4	–	2	0	–	–
24	21	M	Pardo	Placebo	II	I	I	Bifurcação de ACI	Cisternas da base	–	Cirurgia	4	–	1	0	–	–
25	55	F	Branca	Placebo	IV	III	V	ACM bilateral; pericalosa	Vale bilateral; cisternas da base	–	Cirurgia	1	–	4	4	–	–
26	30a	M	Branco	Placebo	III	IV	III	ACoA	Vale bilateral e interemisférica	–	Cirurgia	3	–	4	0	–	–
27	42	F	Branca	Glibenclamida	IV	III	IV	A vertebral	Cisternas da base, vale unilateral	–	Embolização	4	–	3	3	–	–
28	41	F	Parda	Glibenclamida	III	III	III	ACM, ACoA, AOf, A1 D.	Vale bilateral e fissura interemisférica	sim	Cirurgia	4	–	3	2	–	–
29	37	F	Pardo	Glibenclamida	IV	IV	IV	ACM D.	Vale Silviano unilateral	–	Cirurgia	2	–	3	3	–	–
30	33	F	Parda	Placebo	II	IV	II	ACoA	Vale bilateral + fissura interemisférica	Sim	Cirurgia	4	sim	6	6	–	–
31	54	F	Negra	Placebo	IV	IV	IV	ACoP D.	Cisternas da base e vale bilateral; vls	Sim	Cirurgia	4	–	3	4	–	–
32	60	F	Negra	Placebo	IV	II	IV	Pericalosa D e E, ACM bilateral	Fissura interemisférica	–	Embolização	3	–	5	2	Sim	–
33	55	F	Parda	Glibenclamida	II	IV	I	ACM M1 D	Cisternas da base e vale bilateral; III ventrículo	Sim	Cirurgia	3	–	1	1	–	–
34	54	F	Negra	Glibenclamida	II	I	II	ACoP	Vale bilateral, cisternas da base e interemisférica	–	Embolização	3	–	1	0	–	–
35	57	F	Branca	Glibenclamida	II	I	I	ACoP	Vale Silviano unilateral	–	Cirurgia	4	–	2	0	–	–
36	59	F	Negra	Placebo	II	III	I	Pericalosa	Vale bilateral e fissura interemisférica	–	Cirurgia	4	–	1	1	–	–
37	33	M	Branco	Placebo	IV	IV	V	ACoA	Global + intraventricular	–	Embolização	2	–	2	0	–	–
38	59	F	Branco	Placebo	III	III	III	ACM	Vale silviano unilateral	–	Cirurgia	3	–	6	6	Sim	–

continua

Tabela 9 - Distribuição geral dos pacientes por sua alocação no processo de randomização (continuação)

Nome	Idade	Sexo	Etnia	Alocação	Hunt & Hess	Escala modificada de Fisher	Escala WFNS	Aneurismas	Local de sangramento	Hidrocefalia	Tratamento do aneurisma	Tempo decorrido HSA-Medicação (dias)	Vasoespasmto Clínico	mRS na Alta	mRS após 6m	Craniectomia Descompressiva	Hipoglicemia
39	45	F	Branca	Glibenclamida	III	III	III	ACoA	Interemisférico	–	Embolização	3	–	4	1	–	Sim
40	60	F	Negra	Glibenclamida	IV	III	IV	ACoP e ACM	Vale Silviano unilateral	sim	Cirurgia	4	–	4	0	–	Sim
41	55	F	Parda	Placebo	IV	II	V	AChoA	Cortical unilateral	–	Cirurgia	4	–	5	1	–	–
42	54	F	Parda	Placebo	IV	IV	V	ACoP	Global + intraventricular	–	Cirurgia	2	sim	6	6	–	–
43	58	F	Branca	Glibenclamida	IV	II	V	ACoA	III ventrículo + vale bilateral e fissura interemisférica	–	Embolização	2	–	1	0	–	–
44	39	M	Branca	Placebo	II	III	II	ACoA	Interemisférica, vale bilateral e cisterna pré-pontina	–	Cirurgia	2	sim	5	1	–	–
45	68	F	Parda	Glibenclamida	I	III	I	ACM	Vale Silviano unilateral	–	Cirurgia	4	–	5	5	Sim	–
46	62	F	Parda	Glibenclamida	IV	IV	V	ACoA	Cisternas da base e IV ventrículo	–	Embolização	4	–	6	6	–	–
47	61	F	Branca	Placebo	IV	III	IV	ACM bilateral e Pericalosa	Hematoma frontal e. E interemisférica	–	Cirurgia	2	–	6	6	–	–
48	63	F	Branca	Glibenclamida	IV	IV	V	ACoA	Cisternas da base, vale bilateral IV ventrículo	sim	Embolização	1	–	4	5	–	–
49	53	F	Branca	Placebo	II	I	I	ACM	Vale Silviano unilateral	–	Cirurgia	4	–	1	0	–	–
50	63	M	Pardo	Placebo	IV	III	IV	ACoA	Vale Silviano unilateral	–	Cirurgia	4	Sim	5	6	Sim	–
51	57	M	Negro	Glibenclamida	IV	IV	IV	ACoP	Cisternas da base e vale bilateralmente + VL	–	Embolização	2	–	4	2	–	–
52	52	M	Negro	Glibenclamida	III	IV	IV	AchoA	Global, III ventrículo	Sim	Cirurgia	3	–	6	6	–	–
53	45	M	Pardo	Placebo	II	IV	I	ACI oft. bilateral	Cisternas da base	–	Embolização	4	–	1	0	–	–
54	61	F	Branco	Placebo	IV	IV	IV	ACoP	Global	Sim	Embolização	2	–	5	1	–	–
55	63	M	Pardo	Placebo	IV	III	V	ACoP	Vale bilateral + cisterna interpeduncular	–	Embolização	2	–	6	6	–	–
56	65	F	Branco	Placebo	III	III	III	ACM e ACoA	Vale silviano bilateral	Sim	Cirurgia	3	–	6	6	Sim	–
57	58	F	Branco	Glibenclamida	IV	IV	V	ACoP	Global	Sim	Cirurgia	3	–	6	6	Sim	–
58	69	M	Branco	Glibenclamida	IV	IV	V	Tronco de A. Basilar	Global	Sim	Embolização	4	–	5	5	–	–
59	46	F	Parda	Placebo	II	III	II	ACI oft.	Cisternas da base e vale bilateral	–	Embolização	2	Sim	4	2	–	–
60	59	F	Branco	Glibenclamida	III	IV	IV	ACoP e ACM	Vale bilateral, VL e interemisférica	Sim	Cirurgia	2	Sim	3	1	–	–

continua

Tabela 9 - Distribuição geral dos pacientes por sua alocação no processo de randomização (conclusão)

Nome	Idade	Sexo	Etnia	Alocação	Hunt & Hess	Escala modificada de Fisher	Escala WFNS	Aneurismas	Local de sangramento	Hidrocefalia	Tratamento do aneurisma	Tempo decorrido HSA-Medicação (dias)	Vasoespasmto Clínico	mRS na Alta	mRS após 6m	Craniectomia Descompressiva	Hipoglicemia
61**	59	F	Negra	Glibenclamida	II	III	I	ACM	Global	–	Cirurgia	2	–	1	1	–	Sim
62	55	F	Branca	Placebo	II	III	I	ACM e ACoP	Vale bilateral e interemisférica	–	Cirurgia	4	sim	5	2	–	–
63	63	M	Branco	Placebo	II	III	I	ACoA	Vale bilateral + cisternas da base	–	Cirurgia	3	Sim	6	6	Sim	–
64	66	F	Branca	Glibenclamida	IV	III	V	ACM D.	Vale Silviano unilateral	–	Embolização	3	–	6	6	–	–
65	57	F	Branca	Placebo	IV	II	IV	ACI bifurcação	Cortical + Vale Silviano unilateral + VL	Sim	Cirurgia	3	–	5	5	–	–
66	52	F	Branca	Glibenclamida	IV	IV	V	Topo Basilar e ACM	Cisternas da base e VL	–	Embolização	3	–	0	0	–	–
67	50	F	Pardo	Placebo	III	III	II	ACoA + Hipof Sup.	Global, exceto intraventricular	–	Cirurgia	4	Sim	6	6	–	–
68	62	F	Branca	Glibenclamida	I	I	I	ACM	Vale Silviano unilateral	–	Cirurgia	2	–	0	0	–	–
69	44	F	Branca	Placebo	III	I	II	ACA e ACM	Vale bilateral e interemisférica	–	Cirurgia	3	Sim	5	5	–	–
70	40	F	Branca	Glibenclamida	II	I	I	ACM	Vale Silviano unilateral	–	Cirurgia	3	–	0	0	–	–
71	63	F	Branca	Glibenclamida	II	III	I	ACoP e AChoA	Vale silviano bilateral	–	Cirurgia	4	–	1	1	–	–
72	47	F	Branca	Glibenclamida	IV	III	V	ACoA	Vale bilateral e cisternas da base	–	Embolização	3	–	4	2	Sim	–
73	62	F	Branca	Placebo	IV	III	V	ACoP	Vale unilateral e cisternas da base	–	Embolizado	4	sim	6	6	Sim	–
74	68	F	Negra	Glibenclamida	I	III	I	ACI oft. e topo de basilar	Cisternas da base e vale unilateral	–	Embolizado	4	–	2	2	–	–
75	52	F	Branca	Glibenclamida	II	I	II	ACM x2, ACA, ACoA	Fissura interemisférica	–	Cirurgia	4	Sim	6	6	Sim	–
76	43	M	Branco	Placebo	I	II	I	ACI	Vale Silviano unilateral	–	Embolização	4	–	1	0	–	–
77	58	M	Branco	Placebo	II	III	I	ACoP	Vale bilateral	–	Cirurgia	3	–	1	0	–	–
78	64	F	Branca	Glibenclamida	III	IV	III	Aneurisma Basilar	Cisternas da base e III ventrículo	Sim	Embolização	3	Sim	6	6	–	–
79	50	M	Branco	Placebo	III	III	II	ACoA	Interemisférica e vale unilateral	–	Cirurgia	1	–	1	1	–	–

*ACM: artéria cerebral média; ACoA: artéria comunicante anterior; ACPI: artéria cerebelar pósterio-inferior; ACI: artéria carótida interna; ACA: artéria cerebral anterior; ACoP: artéria comunicante posterior; oft: segmento oftálmico; AChoA: artéria oftálmica anterior; Hipof sup.: artéria hipofisária superior; VL: ventrículos laterais

**Protocolo interrompido devido hipoglicemia refratária

10 APÊNDICES

APÊNDICES

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa: **Glibenclamida na Hemorragia Subaracnóidea Aneurismática: Estudo Prospectivo e Randomizado**

Pesquisadores: Eberval Gadelha Figueiredo e Bruno Braga Sisnando da Costa

Departamento/Instituto: Departamento de Neurologia do HCFMUSP/ Instituto Central do Hospital das Clínicas (ICHC)

Convidamos o senhor(a) para participar desta pesquisa, intitulada de **Glibenclamida na Hemorragia Subaracnóidea Aneurismática: Estudo Prospectivo e Randomizado**, que tem como propósito avaliar o papel da medicação Glibenclamida, como um agente capaz de melhorar a evolução dos pacientes acometidos por hemorragia intracraniana, fruto de ruptura de aneurisma cerebral. Os efeitos benéficos da glibenclamida já têm sido demonstrado em outros estudos, assim como sua eficácia e efeitos colaterais são muito bem conhecidos no tratamento do *Diabetes Melito*, mas estudos dessa medicação no âmbito da doença cerebral hemorrágica ainda são poucos.

Os objetivos do estudo são avaliar o quanto de resposta positiva pode ser obtido com a administração de 05mg/dia de glibenclamida por 21 dias, seja por via oral ou sonda nasogástrica, sendo iniciados em até 03 dias de um episódio de hemorragia cerebral, como forma de previr ao máximo os efeitos deletérios desse sangramento, tanto precoces como tardios (1ª etapa); assim como acompanhar o paciente estudado em nível ambulatorial ou hospitalar por até 06 meses, no intuito de avaliar, através de escalas de estudo clínico e questionários, sua situação cognitiva e funcional ao término deste período (2ª etapa). Faz parte da estratégia de estudo utilizar 02 grupos de observação para posterior análise comparativa, sendo que um receberá a medicação glibenclamida e outro receberá um similar, porém sem qualquer princípio ativo, o chamado placebo. Cada paciente deverá ser incluído em um destes grupos, de maneira aleatória, sem que haja o conhecimento dessa seleção por ambas partes. Os demais métodos de tratamento para a doença em questão, como cirurgia, terapia intensiva ou terapia endovascular, não serão afetados pelo estudo e deverão ser continuados de maneira independente.

Não deverão ser identificados processos que causem desconforto do paciente mediante ao uso da medicação de estudo, porém riscos potenciais de efeitos colaterais desconhecidos podem vir a surgir, apesar de não serem demonstrados em estudos experimentais atuais. Uma vez identificados quaisquer efeitos danosos relacionados objetivamente à droga, a sua administração será imediatamente interrompida e as medidas cabíveis serão tomadas tanto em nível ambulatorial quanto hospitalar. Piora clínica atribuível à doença de base costuma ser frequente, dados referentes a esta evolução serão coletados durante o seguimento e as medidas terapêuticas serão instituídas de acordo com o protocolo de atendimento do centro em estudo. Entre os benefícios esperados para os pacientes estão: uma melhor reabilitação neurológica, tanto física como cognitiva, melhora na qualidade de vida e redução da taxa de mortalidade. Ainda assim, a ausência de qualquer benefício terapêutico com a droga em questão poderá ser a evidência final ao término do estudo.

Após encerrada a pesquisa, ou mesmo que interrompida, os pacientes estudados manterão seu acompanhamento no ambulatório de neurocirurgia vascular do HCFMUSP. Os dados obtidos serão reunidos e apresentados na forma de artigos científicos para a comunidade nacional e mundial, com a preservação total do sigilo de identidade de cada participante.

É dada plena garantia de liberdade ao paciente de recusar-se a participar de qualquer etapa ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer tipo de penalização ou quebra de sigilo e privacidade. Não serão implicados nenhum custo financeiro para os participantes, como também não haverá ressarcimentos de quaisquer gastos realizados.

Em qualquer etapa do estudo, o senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. Os investigadores são o Prof. Dr Eberval Gadelha Figueiredo e Dr Bruno Braga Sisnando da Costa, que podem ser encontrados nos endereços: Rua Doutor Enéas Carvalho de Aguiar, Instituto Central do Hospital das Clínicas (IHC), CEP 05403000, telefone (11) 2661-7152 e Rua Santa Madalena (consultório), 240, cep 01322020, telefone(s) (11)3284-9467 e (11)3284-8742, e-mail neurobraga@hotmail.com, respectivamente. Considerações ou dúvidas sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661- 6442 ramais 16, 17, 18, ou (11) 2661-7585; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Eu, fui suficiente informado a respeito do estudo "**Glibenclamida na Hemorragia Subaracnóidea Aneurismática: Estudo Prospectivo e Randomizado**" e após discutir sobre as informações acima apresentadas, concordo em participar voluntariamente do presente estudo. Ficam claros para mim os objetivos, os procedimentos, os riscos, potenciais desconfortos, tal qual os benefícios, desse modo assino este termo de consentimento e recebo do pesquisador principal uma via rubricada.

Assinatura do participante/ representante legal

..... data __/__/__

Assinatura do pesquisador responsável

..... data __/__/__

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: :.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

Parecer Consubstanciado do CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Glibenclamida na Hemorragia Subaracnóidea Aneurismática: Estudo Prospectivo e Randomizado

Pesquisador: Eberval Gadelha Figueiredo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55947016.2.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.685.940

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo de entrevistas com pacientes psiquiátricos e da clínica médica para avaliar a frequência de problemas jurídicos entre os pacientes psiquiátricos.

É um interessante trabalho de conclusão de curso.

Objetivo da Pesquisa:

Frequência de problemas jurídicos entre os pacientes psiquiátricos

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto não incide em inadequação de riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem outros comentários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem considerações adicionais.

Recomendações:

Estimar o número de participantes necessários para verificar a diferença entre os dois grupos do estudo.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.685.940

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Ver recomendações acima.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_697389.pdf	10/05/2016 12:11:00		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_GLIBEN.docx	10/05/2016 12:10:02	Eberval Gadelha Figueiredo	Aceito
Outros	ebervalbrunocadastro149420001.pdf	09/05/2016 12:23:26	Eberval Gadelha Figueiredo	Aceito
Folha de Rosto	ebervalbrunofr149420001.pdf	03/05/2016 15:22:39	Eberval Gadelha Figueiredo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PRE_TESE.docx	12/04/2016 11:54:30	Eberval Gadelha Figueiredo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 19 de Agosto de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.685.940

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Teste Montreal Cognitive Assessment (MoCA) – Versão Brasileira

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____
Escolaridade: _____
Sexo: _____

Data de nascimento: ____/____/____
Data de avaliação: ____/____/____
Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos	
				[] [] [] Contorno Números Ponteiros		5	
NOMEAÇÃO							
						3	
MEMÓRIA							
Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação
1ª tentativa							
2ª tentativa							
ATENÇÃO							
Leia a sequência de números (1 número por segundo).		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2				2	
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.							
[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B							
Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65							
4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto							
3							
LINGUAGEM							
Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje.		O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala.				2	
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)							
1							
ABSTRAÇÃO							
Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta		[] trem - bicicleta		[] relógio - régua		2	
EVOCAÇÃO TARDIA							
Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS
[]		[]	[]	[]	[]	[]	
OPCIONAL							
Pista de categoria							
Pista de múltipla escolha							
ORIENTAÇÃO							
[] Dia do mês		[] Mês	[] Ano	[] Dia da semana	[] Lugar	[] Cidade	6
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmiento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)						TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade	
						30	

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificuldade muito	Sim, dificuldade um pouco	Não, não dificuldade de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Fase 1: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1

07	Se a resposta for 1 2 3 4 5 6	Pontuação 6,0 5,4 4,2 3,1 2,0 1,0
08	<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p>Se 7 = 1 e : valor da questão é (6)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e : valor da questão é (5)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p>Se a resposta for (1), a pontuação será (6)</p> <p>Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p>Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p> <p>Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)</p> <p>Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)</p>	
09	<p>Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h, deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (6)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 6, o valor será (1)</p> <p>Para os demais itens (b, c,f,g, i), o valor será mantido o mesmo</p>	
10	Considerar o mesmo valor.	
11	<p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (1)</p>	

Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais

- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

$$\text{Domínio: } \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Capacidade funcional: } \frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela)

- Verificar a pontuação obtida nas 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula:

$$\text{Domínio: } \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Dor: } \frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$$

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo soma-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás.

Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.