

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

**FRANCISCO ANTUNES DIAS**

Avaliação do diâmetro da bainha do nervo óptico e parâmetros do ultrassom transcraniano como preditores de mortalidade e desfechos clínicos em pacientes com hemorragia intraparenquimatosa cerebral primária aguda

Ribeirão Preto

2022

**FRANCISCO ANTUNES DIAS**

**Avaliação do diâmetro da bainha do nervo óptico e parâmetros do ultrassom transcraniano como preditores de mortalidade e desfechos clínicos em pacientes com hemorragia intraparenquimatosa cerebral primária aguda**

**Versão original**

Tese apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Neurociências

Área de concentração: Neurologia clínica

Orientador: Prof. Dr. Octávio Marques Pontes Neto

**Ribeirão Preto, 2022.**

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

Dias, Francisco Antunes

Avaliação do diâmetro da bainha do nervo óptico e de parâmetros do ultrassom transcraniano como preditores de mortalidade e desfechos clínicos em pacientes com hemorragia intraparenquimatosa cerebral primária aguda. Ribeirão Preto, 2022. 100 p. : il. ; 30 cm

Tese (Doutorado em Neurociências) – Programa de Pós-graduação em Neurologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Orientador: Pontes-Neto, Octávio Marques.

Versão original.

1. Acidente vascular cerebral hemorrágico. 2. Hipertensão intracraniana.  
3. Ultrassom transcraniano. 4. Saúde Pública. 5. Ultrassom do nervo óptico.

Nome: DIAS, Francisco Antunes

Título: Avaliação do diâmetro da bainha do nervo óptico e de parâmetros do ultrassom transcraniano como preditores de mortalidade e desfechos clínicos em pacientes com hemorragia intraparenquimatosa cerebral primária aguda

Tese apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Aprovado em: //2022

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Esta tese é dedicada aos meus filhos, aos meus pais e aos meus professores, e em especial aos pacientes, estes últimos o motivo principal da realização desse trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Apoio financeiro: O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

Aos meus pais, Luíza e Toninho, por sempre terem me propiciado uma educação de excelência e todo o suporte emocional para meu contínuo crescimento como indivíduo, cidadão e médico.

Ao meu avô Tondato, homem simples, trabalhador e honesto, que contribuiu de forma significativa na minha formação e consolidação em mim dos valores morais necessários ao meu crescimento profissional e pessoal.

Às minhas avós, professora Vilza Antunes Coronado Dias (vó Nina) e professora Rachel Santa Visoni Tondato (vó Rachel), pelo incentivo precoce, desde a pequena infância, à leitura e aos estudos, através de seus livros e ensinamentos.

Aos amigos Pedro Cougo, Maria Clara Zotin, Millene Camilo, Rui Kleber Filho, Frederico Alves, Clara Barreira, Guilherme Riccioppo e Luca Lamana, pela grande amizade e colaboração para a realização deste trabalho.

Ao meu orientador, prof. Octávio Marques Pontes Neto, pela amizade e o exemplo, por todos os ensinamentos e as oportunidades de crescimento e colaboração científica oferecidas.

Aos meus filhos gêmeos Rafael e Samuel, amigos inseparáveis, por serem a fonte constante de renovação da minha felicidade, especialmente em momentos de estafa física e mental, e por sempre me incentivarem a ser uma pessoa melhor a cada dia.

E à minha esposa Bruna, pela paciência, carinho e companheirismo durante os momentos mais difíceis desta caminhada.

“Há apenas uma maneira segura de evitar erros - não fazer nada, ou pelo menos evitar fazer algo novo. Este, no entanto, por si só, pode ser o maior erro de todos.”

Albert Szent-Györgyi

“O sucesso deve ser medido não pela posição que uma pessoa alcançou na vida, mas sim pelos obstáculos que ela superou.”

Booker T. Washington

## RESUMO

DIAS, F. A. **Avaliação do diâmetro da bainha do nervo óptico e de parâmetros do ultrassom transcraniano como preditores de mortalidade e desfechos clínicos em pacientes com hemorragia intraparenquimatosa cerebral primária aguda**, 2022. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

**Introdução.** A hemorragia intraparenquimatosa (HIP) primária aguda apresenta elevada morbimortalidade, podendo estar associada à algumas complicações, como a sua expansão precoce e a hipertensão intracraniana (HIC), que conferem um pior prognóstico. A dilatação do diâmetro da bainha do nervo óptico (DBNO), identificada através do ultrassom do nervo óptico (USNO), é reconhecida como um método não-invasivo acurado para identificação da presença de HIC. Outros métodos ultrassonográficos não-invasivos também já foram descritos na investigação de HIC, entre eles a avaliação do índice de pulsatilidade (IP) e a estimativa não-invasiva da PIC (e-PIC) pelo ultrassom transcraniano (UTC), através de fórmulas derivadas das velocidades de fluxo da artéria cerebral média e da pressão arterial média. No entanto, esses métodos não-invasivos foram pouco estudados na fase aguda da HIP. **Objetivos:** Avaliar se o DBNO é um preditor de deterioração neurológica precoce, e de mortalidade e desfechos clínicos em 3 meses, em pacientes com HIP aguda. Como objetivos secundários, avaliamos a correlação entre as volumetrias pelo UTC quando comparadas à tomografia computadorizada (TC) de crânio, e o potencial uso do UTC na identificação de expansão precoce da HIP nas primeiras 24 horas, além de investigarmos a concordância das volumetrias na TC pelo método convencional “ $AxBxC/2$ ” entre examinadores de diferentes graus de expertise e a planimetria. **Métodos.** Estudo multicêntrico e prospectivo de pacientes com HIP supratentorial primária aguda admitidos de forma consecutiva em um centro terciário de referência. O USNO e a TC de crânio foram realizados e revisados de forma cega. O desfecho primário do estudo foi a mortalidade em 3 meses. Outros desfechos avaliados foram a deterioração neurológica precoce em 24-48 horas e o mau desfecho funcional em 3 meses, através de pontuações entre 4-6 na escala de Rankin modificada. Análises de regressão logística, curva ROC e estatística-C foram utilizadas para a identificação dos preditores independentes dos desfechos de interesse. **Resultados.** No período entre julho de 2014 a julho de 2016, 44 pacientes foram avaliados e incluídos nas análises. A idade média foi de 62,3 ( $\pm 13,1$ ) anos e 12 (27,3%) eram mulheres. Na análise univariada, o volume da HIP na TC de crânio, o DBNO ipsilateral à HIP, a presença de

HIC no hemisfério contralateral à HIP pela e-PIC, a glicemia, a escala de coma de Glasgow (ECG), a escala de AVC do NIH, todos na admissão hospitalar, e também diabetes mellitus e não-tabagista foram os preditores de mortalidade. Após a análise multivariada, o DBNO ipsilateral à HIP permaneceu como um preditor independente de mortalidade (OR 6,25; IC 95% 1,07-36,35;  $p=0,04$ ), mesmo após ajuste para outros fatores prognósticos. O melhor ponto de corte do DBNO ipsilateral foi de 5,6mm (sensibilidade de 72% e especificidade de 83%), com uma *AUC* de 0,71 ( $p=0,02$ ) como preditor de mortalidade em 3 meses. O DBNO ipsilateral à HIP também foi um preditor independente de maus desfechos funcionais em 3 meses (OR 8,94; IC 95% 1,18-67,70;  $p=0,03$ ). Os demais métodos ultrassonográficos não estiveram significativamente relacionados aos desfechos avaliados. A correlação entre as volumetrias pelo UTC e TC de crânio foi alta, assim como foi elevada a concordância das volumetrias pelo método convencional entre os diferentes examinadores e a planimetria. **Conclusões.** O USNO é um método não-invasivo, beira-leito, de baixo custo, que pode ser empregado para se estimar a presença de HIC em pacientes com HIP supratentorial primária aguda. A presença de dilatação do DBNO é um preditor independente de mortalidade e maus desfechos clínicos em 3 meses nesses pacientes.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral. Hemorragia intraparenquimatosa. Hipertensão intracraniana. Ultrassom do nervo óptico. Mortalidade.

## ABSTRACT

DIAS, F. A. **Evaluation of optic nerve sheath diameter and parameters of transcranial ultrasound as predictors of mortality and clinical outcomes in acute primary intracerebral hemorrhage.** 2022. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

**Background:** Intracerebral hemorrhage (ICH) is a deadly disease and its complications, such as early hematoma expansion and increased intracranial pressure (ICP), are associated with worse outcomes. Dilatation of optic nerve sheath diameter (ONSD) depicted by trans-orbital optic nerve ultrasound (ONUS) is a progressively recognized marker of increased ICP. Some alternative ultrasonography parameters has also been evaluated in non-invasive diagnosis of increased ICP, like pulsatility index (PI) and non-invasive estimated ICP (e-ICP) by means of transcranial sonography (TCS), using formulas derived from mean cerebral artery flow velocities and mean arterial pressure. However, these non-invasive methods have not been consistently investigated in acute ICH. **Objectives:** We sought to evaluate whether dilated ONSD has a prognostic value as a predictor of early neurological deterioration, and mortality and poor functional outcomes at 90-days. The aforementioned ultrasonography parameters were evaluated either. Furthermore, as secondary objectives, we investigated correlation between ICH volumes on TCS and cranial computed tomography (CT) scan measurements, and the potential role of TCS in monitoring early hematoma expansion, in addition to analyze agreements of CT volumes measured by planimetry and by the conventional method “AxBxC/2” from examiners of different levels of expertise. **Methods:** Prospective multicenter study of acute supratentorial primary ICH patients consecutively recruited from a tertiary stroke center. ONUS and cranial CT scans were blindly performed and reviewed. The primary outcome was mortality at 90-days. Secondary outcomes were early neurological deterioration and poor functional outcomes at 90-days (modified Rankin scale 4-6). Multivariate logistic regression, ROC curve and C-statistics were used to identify independent predictors of outcomes. **Results:** Between July 2014 and July 2016, 44 patients were evaluated and recruited into the trial. Their mean age was 62.3 ( $\pm$ 13.1) years and 12 (27.3%) were female. On univariate analysis, ICH volume on admission cranial CT scan, ICH ipsilateral ONSD on admission, ICH contralateral increased e-ICP on admission, admission glucose, admission Glasgow coma scale and NIHSS, diabetes mellitus and current non-smoking were predictors of mortality. After

multivariate analysis, ipsilateral ONSD (OR 6.25; 95% CI 1.07-36.35; p=0.04) was an independent predictor of mortality, even after adjustment for confounders. The best ipsilateral ONSD cutoff was 5.6mm (sensitivity 72% and specificity 83%) with an AUC of 0.71 (p=0.02) for predicting mortality at 90-days. Ipsilateral ONSD was also an independent predictor of poor functional outcomes at 90-days (OR 8.94; 95% IC 1.18-67.70; p=0.03). Alternative ultrasonography methods were not significantly associated with outcomes. There was a high correlation between ICH volumes by TCS and CT scans measurements, and we found also a high agreement between planimetry and the conventional method for all examiners. **Conclusions:** ONUS is a non-invasive, bedside, low-cost technique that can be used to estimate increased ICP in acute supratentorial primary ICH patients. Among these patients, dilated ONSD is an independent predictor of mortality and poor functional outcomes at 90-days.

Keywords: Acute intracerebral hemorrhage. Increased intracranial pressure. Optic nerve ultrasound. Mortality.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico

ACM: artéria cerebral média

ARM: angiorressonância magnética

ATC: angiotomografia computadorizada

AVC: acidente vascular cerebral

BNO: bainha do nervo óptico

DBNO: diâmetro da bainha do nervo óptico

DM: diabetes mellitus

eRm: escala de Rankin modificada

e-PIC: pressão intracraniana estimada de forma não-invasiva pelo UTC

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HCFMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da  
Universidade de São Paulo

HIC: hipertensão intracraniana

HIP: hemorragia intraparenquimatosa

HIV: hemorragia intraventricular

HSA: hemorragia subaracnóidea

IC: intervalo de confiança

*NIH: do inglês, National Institute of Health*

*NIHSS: do inglês, National Institute of Health Stroke Scale*

*OR: odds-ratio*

OMS: Organização Mundial da Saúde

PIC: pressão intracraniana

RC: razão de chances

TC: tomografia computadorizada

UAVC: unidade de AVC

USNO: ultrassom do nervo óptico

UTC: ultrassom transcraniano

UTI: unidade de terapia intensiva

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1 – Características basais de todos os pacientes .....   | 54 |
| Tabela 2 – Correlação entre os exames de UTC e TC de crânio .....   | 56 |
| Tabela 3 – Características basais dos pacientes segundo a mortalidade em 3 meses .....  | 59 |
| Tabela 4 – Preditores independentes de mortalidade em 3 meses na análise multivariada:<br>modelo 1 .....                            | 60 |
| Tabela 5 – Preditores independentes de mortalidade em 3 meses na análise multivariada:<br>modelo 2 .....                            | 60 |
| Tabela 6 – Características basais dos pacientes segundo os desfechos clínicos funcionais em 3<br>meses .....                        | 62 |
| Tabela 7 – Preditores independentes de mau desfecho funcional em 3 meses na análise<br>multivariada .....                           | 63 |
| Tabela 8 – Características basais dos pacientes em relação à deterioração neurológica precoce<br>.....                              | 65 |
| Tabela 9 – Principais estudos de correlação do USNO e a HIC diagnosticada pela neuroimagem<br>em pacientes neurocríticos .....      | 72 |
| Tabela 10 – Principais estudos avaliando a correlação do USNO e a monitorização invasiva da<br>PIC em pacientes neurocríticos ..... | 76 |
| Tabela 11 – Principais estudos avaliando o DBNO em pacientes com HIP aguda .....  | 77 |

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 – Fisiopatologia da HIP.....  | 22 |
| Figura 2 – A doutrina de Monro-Kellie .....  | 31 |
| Figura 3 – Sítios intracranianos de monitorização invasiva da PIC .....                                  | 33 |
| Figura 4 – Anatomia básica do fluxo líquido e sua relação com espaço subaracnóideo do nervo óptico ..... | 35 |
| Figura 5 – Metodologia simplificada do USNO .....  | 36 |
| Figura 6 – Exemplo de USNO na admissão hospitalar .....  | 46 |
| Figura 7 – Fluxograma dos procedimentos do estudo .....  | 47 |
| Figura 8 – Fluxograma da inclusão dos pacientes .....  | 53 |
| Figura 9 – Curva ROC do DBNO ipsilateral à HIP em relação a mortalidade em 3 meses .....                 | 61 |
| Figura 10 – Curva ROC do DBNO ipsilateral à HIP em relação a desfecho clínico funcional em 3 meses ..... | 63 |
| Figura 11 – Curva ROC do DBNO ipsilateral à HIP em relação a deterioração neurológica precoce .....      | 66 |

## SUMÁRIO

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>INTRODUÇÃO.....</b>   | <b>17</b> |
| 1.1        | O acidente vascular cerebral: dados epidemiológicos .....                              | 17        |
| 1.2        | Os subtipos de AVC .....   | 18        |
| 1.3        | A hemorragia intraparenquimatosa aguda .....   | 19        |
| 1.3.1      | Mecanismo fisiopatológico da HIP .....   | 21        |
| 1.3.2      | Diagnóstico da HIP aguda e suas principais complicações .....                          | 23        |
| 1.3.3      | Tratamento da HIP e suas principais complicações .....                                 | 26        |
| 1.4        | A hipertensão intracraniana: uma complicação da HIP ainda pouco estudada .....         | 30        |
| 1.4.1      | Diagnóstico e monitorização invasiva da hipertensão intracraniana .....                | 32        |
| 1.4.2      | A monitorização não-invasiva da hipertensão intracraniana .....                        | 34        |
| <b>2</b>   | <b>OBJETIVOS .....</b>   | <b>39</b> |
| <b>3</b>   | <b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>   | <b>41</b> |
| 3.1        | Desenho do estudo .....  | 41        |
| 3.2        | População do estudo.....   | 41        |
| 3.3        | Procedimentos do estudo .....  | 42        |
| 3.3.1      | Avaliação radiológica .....  | 44        |
| 3.4        | Desfechos clínicos avaliados.....  | 49        |
| 3.5        | Análises estatísticas .....  | 50        |
| <b>4</b>   | <b>RESULTADOS .....</b>  | <b>52</b> |
| 4.1        | Características basais de todos os pacientes incluídos .....                           | 52        |
| 4.2        | Principais achados tomográficos .....  | 54        |
| 4.3        | Principais achados do UTC e correlação com os achados tomográficos .....               | 55        |
| 4.4        | O desfecho primário: avaliação de mortalidade e os preditores de mortalidade .....     | 58        |
| <b>4.5</b> | <b>Avaliação dos preditores de maus desfechos clínicos funcionais em 3 meses .....</b> | <b>61</b> |
| <b>4.6</b> | <b>Avaliação de expansão da HIP e deterioração neurológica precoce .....</b>           | <b>64</b> |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>5</b> | <b>DISCUSSÃO .....</b>                         | <b>67</b> |
| <b>6</b> | <b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS .....</b> | <b>82</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS .....</b>                       | <b>84</b> |
|          | <b>ANEXOS .....</b>                            | <b>97</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. O acidente vascular cerebral: dados epidemiológicos

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda maior causa de óbitos em todo o mundo e a principal causa de incapacidade do adulto.<sup>1</sup> O AVC é também uma doença muito prevalente, e pode acometer indivíduos de todas as idades e de ambos os sexos, sem distinção de raça, religião ou nível socioeconômico e cultural. Cerca de 6,5 milhões de pessoas morrem em decorrência das doenças cerebrovasculares anualmente,<sup>1</sup> sendo o AVC então responsável por 11,6% de todos os óbitos, segundo dados referentes ao ano de 2019, e representando um aumento de 43% comparativamente aos dados do ano de 1990.<sup>1</sup> Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que em 2030, serão em torno de 8 milhões de óbitos anuais por AVC, algo em torno de 12% do total.<sup>2,3</sup> Isto se deve à soma de dois fatores principais: a redução da mortalidade por doenças infectocontagiosas, e ao envelhecimento populacional em curso, ambos ocorrendo em âmbito global nas últimas décadas.<sup>4,5</sup>

Em média, cerca de 30% das pessoas que sofrem um AVC irão evoluir a óbito no período dos primeiros 30 dias após o ictus neurológico,<sup>6</sup> o que demonstra também uma elevada taxa de letalidade desta doença. Mas os óbitos constituem apenas uma parcela do enorme ônus causado por esta doença a suas vítimas e familiares, já que um percentual significativo dos sobreviventes apresenta complicações clínicas após a fase aguda, como a recorrência precoce de um novo AVC, infecções de repetição e internações recorrentes, prejuízo da capacidade laboral e incapacidade de retorno às atividades prévias, ou mesmo a evolução para transtornos demenciais. Dentre os sobreviventes, cerca de 30% ainda irão apresentar incapacidade funcional significativa três meses após o AVC, tornando-se indivíduos dependentes de familiares e/ou cuidadores.<sup>7</sup> Isso não bastasse, cerca de um terço das pessoas acometidas por AVC estão em idade economicamente ativa, o que acaba gerando um grande ônus socioeconômico à sociedade.<sup>7</sup> Além disso, as doenças cerebrovasculares são atualmente a terceira maior causa de anos perdidos de vida (do inglês, *YLLs – years of life lost*) quando todas as idades são analisadas, atrás apenas das síndromes isquêmicas cardíacas e das doenças neonatais.<sup>1</sup> O AVC é considerado também a terceira principal causa de anos de vida perdidos ajustados para incapacidade funcional (do inglês, *DALYs – disability-adjusted lost years*), segundo dados de 2019.<sup>1</sup>

Cerca de 85% das mortes por AVC no mundo ocorrem e continuarão ocorrendo nos países em desenvolvimento, como o Brasil, onde acontece uma verdadeira epidemia atual das doenças cardíacas e cerebrovasculares. Realmente, enquanto nas últimas décadas a incidência de AVC teve redução significativa nos países desenvolvidos, houve um aumento de mais de duas vezes nos países em desenvolvimento, passando de 0,52 para 1,17 casos novos por 1.000 habitantes/ano.<sup>6</sup> Também segundo um recente relatório da OMS,<sup>2</sup> espera-se que o número global de casos anuais de AVC salte dos cerca de 15 milhões nos dias de hoje para 30 milhões em 2030, crescimento este atribuído ao aumento da incidência majoritariamente nos países em desenvolvimento, prevendo-se números relativamente estáveis nos países de alta renda.

No Brasil, o perfil epidemiológico evoluiu nos últimos anos seguindo o mesmo padrão mundial, com o envelhecimento progressivo da população e aumento da expectativa de vida. Segundo dados de um estudo nacional, a expectativa de vida brasileira aumentou entre 1990 e 2015 de 62,2 para 70,7 anos entre os homens, e de 71,8 para 78,2 anos entre as mulheres.<sup>8</sup> O AVC passou a ser desde 2012 a segunda maior causa de mortalidade, responsável por cerca de 10% de todos os óbitos, atrás apenas das síndromes coronarianas,<sup>8-10</sup> após ter ocupado a primeira posição anteriormente durante décadas. Segundo dados do Ministério da Saúde, aproximadamente 232 mil pessoas foram internadas e mais de 101 mil pessoas morreram no país vítimas de um AVC somente no ano de 2019.<sup>10</sup> Segundo alguns estudos nacionais, o AVC apresenta uma incidência elevada em nosso meio, em torno de 1,3 a 1,6 casos por 1.000 habitantes/ano,<sup>11-14</sup> uma das maiores entre os países latino-americanos. E a taxa de mortalidade por AVC no Brasil, apesar de ter sofrido uma redução nos últimos vinte anos, persistem altas, com uma média de 40,9 óbitos por 100.000 habitantes/ano, segundo um importante estudo epidemiológico.<sup>14</sup> Além disso, devido a algumas falhas metodológicas do referido estudo e principalmente da subnotificação crônica em certas regiões mais pobres do país, acredita-se que as taxas de mortalidade do AVC no Brasil sejam ainda mais altas.

## 1.2. Os subtipos de AVC

O AVC pode ser dividido em dois grandes grupos principais:<sup>7</sup> o AVC isquêmico, responsável por cerca de 80-85% dos casos, causado pela oclusão aguda de artérias ou arteríolas intracranianas que fazem o suprimento vascular de glicose, oxigênio e demais substratos necessários à adequada homeostase dos neurônios e das células gliais, ocasionando no seu estágio final de distúrbio energético, a necrose celular e morte neuronal. E o AVC hemorrágico, responsável por cerca de 15-20% dos casos, englobando três tipos principais de sangramento

intracraniano, de acordo com sua localização anatômica: 1) hemorragia intraventricular (HIV), onde ocorre extravasamento de sangue em um ou mais ventrículos cerebrais; 2) hemorragia subaracnóidea (HSA) quando há a presença de sangue nos espaços subaracnóides e 3) hemorragia intraparenquimatosa (HIP), quando o sangramento acontece no interior do parênquima cerebral. Eventualmente a hemorragia intracraniana pode ser mais disseminada, se estendendo por todas essas topografias de forma simultânea.<sup>15</sup> O tipo e localização do sangramento intracraniano traz implicações na suspeita da etiologia mais provavelmente implicada na gênese do AVC hemorrágico.

O AVC hemorrágico consiste em doença heterogênea, com múltiplas causas e prognóstico variável dependendo principalmente da etiologia, volume e localização da hemorragia. No entanto, de forma geral, trata-se do AVC de pior prognóstico, com maiores taxas de morbimortalidade em relação ao AVC isquêmico.

### 1.3. A hemorragia intraparenquimatosa aguda

A HIP aguda está dentre todos os subtipos de AVC, entre os que apresentam o pior prognóstico, com uma taxa de mortalidade variando entre 27-52% no período de 30 dias após o seu diagnóstico.<sup>16-18</sup> Esses números atingem níveis de até 65% de mortalidade em um ano.<sup>16</sup> Apenas a HSA apresenta números semelhantes de mortalidade. Felizmente, nas últimas décadas vem ocorrendo uma redução progressiva da mortalidade por HIP, em especial nos países desenvolvidos.<sup>19,20</sup> Segundo dados dos EUA, a mortalidade intra-hospitalar por HIP aguda caiu de 31,6% entre os anos de 2005-2009, para 24% entre o período de 2012-2015.<sup>20</sup> No entanto, a redução da mortalidade não vem acontecendo de forma similar nos países em desenvolvimento, incluindo o Brasil. Além disso, apesar da menor mortalidade intra-hospitalar, dados recentes de um estudo epidemiológico apontam para um aumento de 11% na incidência da HIP aguda entre 2004 e 2018 nos EUA, especialmente entre os mais jovens, provavelmente relacionado a um aumento concomitante de 16% na prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e de 130% no uso de anticoagulantes orais.<sup>21</sup> Já em um importante estudo epidemiológico brasileiro, houve uma redução de 60% na incidência de AVC hemorrágico entre os anos de 1995 e 2013 no município de Joinville/SC, redução esta atribuída em especial a um aumento no acesso ao tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e à queda na taxa de tabagistas.<sup>22</sup>

Somente no ano de 2019, quase 16 mil pessoas morreram devido a um AVC hemorrágico no Brasil,<sup>10</sup> com um aumento de cerca de 20% em 10 anos, comparativamente ao ano de 1999, e é provável que estes números sejam ainda maiores, devido a subnotificação crônica já citada.

Além do número excessivo de óbitos, entre os sobreviventes de HIP aguda cerca de metade dos pacientes permanecem com sequelas neurológicas graves, com incapacidades que impedem a retomada de suas atividades habituais, tornando-se dependentes de cuidados de terceiros.<sup>23,24</sup> Em um estudo realizado em nosso Serviço de Doenças Cerebrovasculares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), de Silva e colaboradores, a mortalidade da HIP aguda foi de 45,8% em 3 meses, dentre os pacientes admitidos entre 2006-2008.<sup>25</sup> Neste mesmo estudo, 39,6% dos pacientes evoluíram com incapacidade moderada a grave, verificada através de pontuação entre 4 e 5 na escala de Rankin modificada (eRm) em avaliação aos 3 meses após o diagnóstico. Apenas 14,6% dos pacientes apresentaram um desfecho clínico favorável, definido como eRm 0-3 na avaliação de 3 meses. Posteriormente, um novo levantamento interno realizado em 2019 através de contato telefônico com os pacientes deste mesmo estudo, objetivando avaliar a mortalidade em longo prazo, identificou que 76% deles evoluíram para óbito num período de 10 anos (dados não publicados). Um estudo internacional também demonstrou uma elevada mortalidade em 10 anos, de mais de 80% nos pacientes com HIP aguda.<sup>26</sup> Esses dados em conjunto apontam para uma alarmante elevada morbimortalidade da HIP aguda em curto e longo prazo em nosso meio.

As principais causas da HIP aguda são divididas em 2 grandes grupos: 1) a etiologia primária, representada em suma pela angiopatia amiloide e a microangiopatia hipertensiva, responsáveis por cerca de 85% dos casos; e 2) a etiologia secundária, responsável pelos 15% restantes, constituindo um grupo heterogêneo de causas de HIP, incluindo as malformações arteriovenosas, aneurismas cerebrais, trombose venosa cerebral (TVC), neoplasias, traumas, coagulopatias, vasculites, uso de drogas simpatomiméticas, entre outras causas.<sup>19</sup>

Os principais fatores de risco não-modificáveis conhecidos da HIP são a idade avançada, fatores raciais (maior incidência em negros, asiáticos e latinos, por exemplo), sexo masculino e a hereditariedade (i.e., a presença de alelos da apolipoproteína-E subtipos  $\epsilon 2$  e  $\epsilon 4$ , além da herança genética da angiopatia amiloide familiar). Já entre os principais fatores de risco modificáveis temos: HAS, tabagismo e alcoolismo, hipocolesterolemia, uso de drogas simpatomiméticas (como cocaína, “crack”, anfetaminas, efedrina, etc.), além do uso crônico de antiplaquetários e/ou anticoagulantes, entre outros. Indubitavelmente, a HAS é o principal fator de risco independente, e a incidência da HIP está intimamente ligada ao adequado acesso da população à atenção primária de saúde e ao controle dos principais fatores de risco modificáveis, em especial a HAS. No Brasil há uma reconhecida enorme diversidade regional no que tange à qualidade dos serviços de saúde disponíveis à população, tanto públicos quanto privados, e é desigual o acesso a estes serviços de saúde, impactando diretamente nas taxas de incidência e prevalência da HIP aguda

nas diversas regiões do país. Mas de uma forma geral, a incidência, prevalência e mortalidade da HIP aguda em nosso meio são maiores em relação aos países desenvolvidos, o que reflete uma notória deficiência a ser equacionada na prevenção e assistência a essa doença, especialmente no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Ainda, a elevada taxa de mortalidade brasileira da HIP aguda possivelmente reflete deficiências crônicas na cadeia de sobrevivência do paciente com AVC, incluindo o ainda insuficiente número de unidades de AVC (UAVC), unidades de terapia intensiva neurológica e centros terciários de referência que sejam certificados para os cuidados aos pacientes com AVC, com o conseqüente limitado acesso ao tratamento clínico, neurointensivo e neurocirúrgico. Além disso, há ainda um persistente desconhecimento da população leiga sobre o reconhecimento dos sinais e sintomas e a necessidade de atendimento emergencial do AVC.<sup>27</sup> Assim, apesar de alguns avanços recentes, em especial o crescimento do número de centros certificados de referência ao atendimento ao AVC e de UAVC, a HIP aguda ainda é um enorme desafio de saúde pública dos tempos atuais em nosso país, por se tratar de doença muito comum e prevalente, com elevada morbimortalidade, e portanto, com significativo impacto social e econômico.

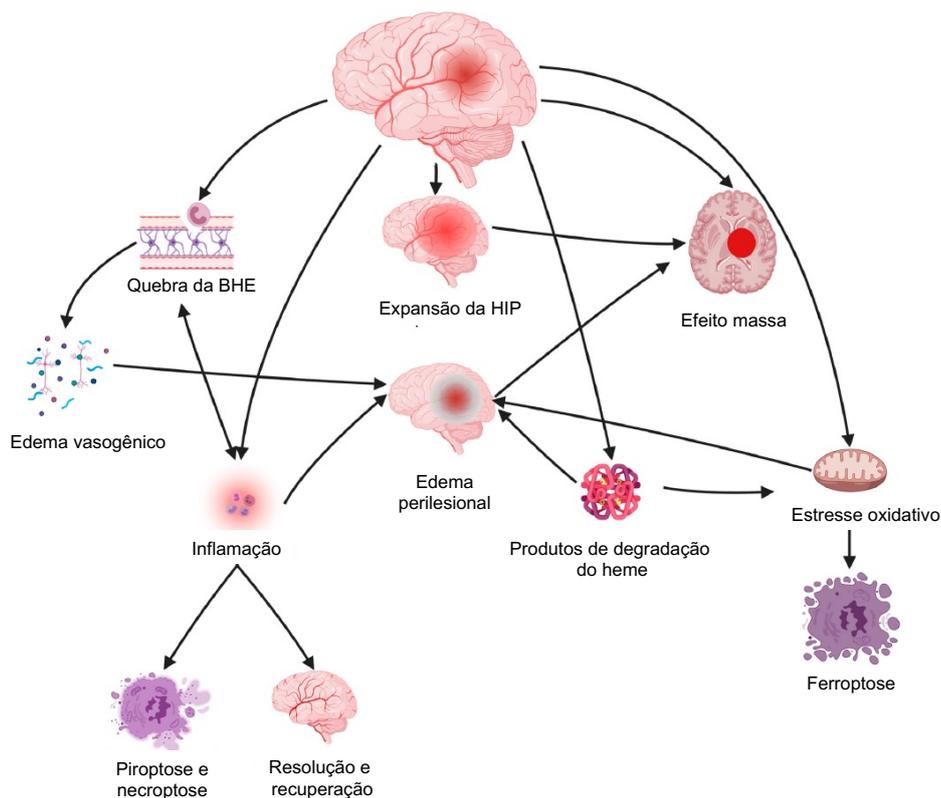
### 1.3.1. Mecanismo fisiopatológico da HIP

A HIP aguda ocorre quando da ruptura espontânea de um vaso intracraniano (mais comumente uma arteríola), com extravasamento de sangue no interior do parênquima cerebral, podendo estar associada ou não com a presença concomitante de HIV.<sup>16</sup> Mais raramente a HIP de grande volume pode também ser acompanhada de HSA. Não se trata de um processo estacionário, mas sim dinâmico e complexo, envolvendo duas fases distintas principais. Numa fase mais imediata, ocorre lesão primária da região cerebral acometida pela HIP e, logo em seguida e ao longo de várias horas, pode haver o crescimento do sangramento, um processo conhecido como expansão precoce da HIP, e que pode ocasionar agravamento do quadro clínico em um percentual significativo dos pacientes.

A expansão precoce da HIP é muito frequente, e ocorre virtualmente em todos os pacientes em algum momento e em alguma intensidade. No entanto, apenas entre 10-30% dos pacientes apresentarão uma expansão significativa com potencial deterioração clínico-neurológica, a depender da etiologia da HIP, do tempo decorrido até a admissão hospitalar e dos critérios estabelecidos para o seu diagnóstico.<sup>28-30</sup> A fisiopatologia da expansão precoce da HIP não é totalmente compreendida, mas o seu melhor entendimento atual advém principalmente dos famigerados estudos anatomopatológicos do professor Charles Miller

Fisher, realizados nas décadas de 60 e 70 do século passado, com a formulação da sua chamada “teoria da avalanche”.<sup>31</sup> Segundo a “teoria da avalanche”, o sangramento inicial causaria um aumento da pressão intracraniana (PIC) e distorção da anatomia local, ocasionando forças de cisalhamento que teriam a capacidade de romper outras arteríolas nas suas proximidades, acontecendo então um efeito dominó, fenômeno este que ocorre em especial na periferia da HIP, por fim acarretando a sua expansão. Outros mecanismos que poderiam contribuir para a expansão precoce da HIP aguda incluem o ingurgitamento vascular devido a redução do retorno venoso, a presença precoce de isquemia transitória local, quebra da barreira hematoencefálica e possivelmente o surgimento de uma coagulopatia local transitória. A expansão da HIP, se for significativa, pode culminar então em grandes volumes de sangue dentro do crânio, com possível efeito massa e surgimento das herniações cerebrais, ocasionando dano neurológico adicional. (figura 1)

Figura 1 – Fisiopatologia da HIP.



Fonte: Adaptado de Magid-Bernstein e colaboradores.<sup>32</sup> BHE: barreira hematoencefálica; HIP: hemorragia intraparenquimatosa.

Posteriormente, numa fase mais tardia, há o surgimento progressivo de um edema perilesional, iniciando mais comumente após as primeiras 24 horas do sangramento inicial e podendo progredir e perdurar por até 2 semanas, resultado de uma inflamação local causada em

especial pela trombina, e ainda outros produtos finais da coagulação, com potencial para causar injúria adicional ao tecido cerebral subjacente. Ativação e expressão de mediadores inflamatórios e citotóxicos, indução das metaloproteinases, recrutamento de leucócitos e quebra da barreira hematoencefálica e estresse oxidativo são outros mecanismos implicados e reconhecidos em diferentes modelos experimentais da HIP aguda, podendo em último estágio ocasionar morte neuronal através de diferentes formas de necrose (i.e., ferroptose, piroptose e necroptose).<sup>32</sup> (figura 1) Estes mecanismos inflamatórios ainda não são completamente elucidados e sua descrição detalhada foge aos objetivos desse trabalho.

### 1.3.2. Diagnóstico da HIP aguda e suas principais complicações

Todos os pacientes que apresentam déficits neurológicos focais súbitos devem ser considerados como potenciais portadores de um AVC agudo. Assim como no AVC isquêmico, na HIP aguda os sintomas dependem da região cerebral acometida, sendo os mais comuns, cefaleia, vômitos, hemiparesia, hemi-hipoestesia, afasia, hemianopsia e alteração do nível de consciência. Apesar de alguns sintomas ou sinais clínicos acontecerem mais frequentemente dentre os pacientes com AVC hemorrágico e sugerirem este diagnóstico, sabe-se que nenhum deles é capaz de diferenciar o AVC isquêmico do hemorrágico de forma 100% acurada. Assim, é obrigatória a realização da neuroimagem para esta finalidade.<sup>33-35</sup>

A tomografia computadorizada (TC) de crânio é o método diagnóstico de escolha na maioria dos casos de AVC agudo, devido sua ampla disponibilidade em serviços de urgências e emergências médicas no mundo todo e a rápida aquisição das imagens. A TC apresenta elevada sensibilidade no AVC hemorrágico nas primeiras 24 horas do início dos sintomas e, além da identificação apropriada da HIP aguda e o cálculo do seu volume inicial, também é capaz de identificar as suas principais complicações. Estas complicações podem estar presentes já no exame basal, como a presença de HIV com ou sem hidrocefalia associada, e também o desvio de linha média e as herniações cerebrais, ambos marcadores da presença de hipertensão intracraniana (HIC).<sup>35</sup> A TC pode ser utilizada ainda para investigação da expansão precoce da HIP aguda após a admissão hospitalar, através de exames seriados. A identificação de extravasamento de contraste junto ao hematoma nas sequências de angiotomografia (angio-TC) – conhecido como “sinal do ponto” (do inglês “*spot sign*”) – auxilia na identificação dos pacientes com maior risco de expansão precoce da HIP aguda.<sup>36</sup> Entretanto, conforme já mencionado, a fisiopatologia da expansão precoce da HIP não é ainda totalmente conhecida, e os métodos diagnósticos de neuroimagem disponíveis atualmente não são capazes de identificar

de maneira inequívoca quais pacientes irão apresentar expansão precoce da HIP e subsequente deterioração neurológica, após o diagnóstico inicial. Além disso, acompanhar a expansão precoce da HIP na fase aguda com a neuroimagem é difícil, seja pelos custos envolvidos e pela dificuldade logística de transportar o paciente diversas vezes ao aparelho de tomografia, seja pelo risco pequeno, porém real e cumulativo, da exposição à radiação. Estes fatores acabam por limitar o número de exames tomográficos seriados de controle. A ressonância nuclear magnética (RNM) do crânio também pode ser empregada para o diagnóstico e monitorização da expansão da HIP aguda, podendo auxiliar muito na investigação de etiologias secundárias, e apresenta, inclusive, maior sensibilidade para identificação de sangramentos crônicos ou antigos, quando comparada à TC de crânio. No entanto, a RNM é menos utilizada na fase aguda da HIP, pois se trata de método com menor disponibilidade, e ainda mais custos e limitações logísticas para sua realização em pacientes gravemente enfermos. Dessa forma, não é amplamente utilizada para o diagnóstico e o acompanhamento da expansão precoce de HIP aguda. Sendo assim, é fundamental a disponibilidade de outros métodos diagnósticos para acompanhar a expansão de hemorragias intracranianas, que sejam portáteis, não-invasivos, de baixo custo e isentos de riscos relacionados a radiação e campos magnéticos de alta intensidade, e que permitam a aquisição e análise de informações em tempo real, acarretando decisões clínicas imediatas.

O ultrassom transcraniano (UTC) é um método de imagem não-invasivo que permite visualização bidimensional do parênquima cerebral, além da identificação de HIP aguda como lesões hiperecogênicas com efeito massa.<sup>37-39</sup> Esta técnica permite avaliar não só o volume da HIP, mas também identificar a presença de inundação ventricular, desvios da linha média e a presença de HIC. Embora a TC e a RNM apresentem alta acurácia para o diagnóstico da HIP aguda e suas complicações, o UTC apresenta algumas pequenas vantagens, como a possibilidade de avaliação concomitante da circulação cerebral e da sua realização à beira do leito, podendo ser repetido conforme necessário.

Pequenos estudos pilotos prévios avaliaram a acurácia do UTC em identificar e quantificar hemorragias intracranianas. Em 1998, Maurer e colaboradores avaliaram 151 pacientes (58 mulheres e 93 homens; idade média 65,9 anos) com hemiparesia aguda em um estudo prospectivo que pretendia avaliar sensibilidade e especificidade do UTC em distinguir AVC isquêmico e HIP.<sup>37</sup> Na admissão hospitalar, os pacientes eram submetidos a TC de crânio e avaliação ultrassonográfica do parênquima cerebral e de todos os vasos extra e intracranianos. De 151 pacientes, 60 tinham HIP, 67 tinham AVC isquêmico e em 24 pacientes o exame de TC foi inconclusivo. Na avaliação ultrassonográfica, do total de pacientes, 18 (12%) não apresentavam

janela temporal adequada para realização do UTC. Dos 133 pacientes restantes, em 126 (95%) o diagnóstico ultrassonográfico foi realizado corretamente, em concordância com a TC de crânio. Houve falha do UTC em identificar 3 sangramentos atípicos (sendo 2 em localização parietal da alta convexidade). Em 4 pacientes portadores de AVC isquêmico houve suspeita de sangramento intracraniano pelo UTC, devido a presença de hiperecogenicidade da substância branca secundária a microangiopatia grave. Em relação às complicações tomográficas de AVC agudo (entre elas, hidrocefalia, desvios da linha média, inundação ventricular), em 45 (83%) pacientes o UTC foi concordante com diagnóstico da TC de crânio. Nenhuma complicação com necessidade de intervenção terapêutica deixou de ser diagnosticada pelo UTC. Os autores concluíram que o UTC foi capaz de diferenciar entre AVC isquêmico e HIP agudos, e identificar as complicações com sensibilidade razoável, quando comparado à tomografia.<sup>37</sup> Não houve relato de complicação relacionada ao uso do ultrassom.

Em outro estudo, Perez e colaboradores avaliaram prospectivamente 34 pacientes com HIP aguda supratentorial.<sup>39</sup> Em todos os pacientes, o UTC foi realizado na admissão hospitalar e após 6 horas. Os maiores diâmetros longitudinais, sagitais e coronais da HIP foram medidos na TC de crânio por neurorradiologista e pelo UTC por um operador cego aos achados tomográficos, com um intervalo de tempo menor que 30 minutos entre os dois exames. Os autores foram capazes de identificar a HIP aguda como uma massa hiperecogênica localizada nos núcleos da base em 28 pacientes e em localização lobar em 6 pacientes. Após 6 horas, expansão precoce do hematoma foi verificado em 9 (26%) pacientes. Foi encontrada uma excelente correlação entre os valores encontrados ao UTC e na TC de crânio em todos os diâmetros: longitudinal ( $r=0,91$ ;  $p<0,001$ ), sagital ( $r=0,85$ ;  $p=0,002$ ), coronal ( $r=0,79$ ;  $p=0,022$ ) e para volume total do hematoma ( $r=0,82$ ;  $p=0,001$ ). Quando todas as medidas obtidas foram cruzadas entre si, o coeficiente de correlação intraclasse (CCI) foi 0,888 (IC 95% 0,8-0,937). Nenhuma complicação relacionada ao uso do ultrassom foi relatada.

Em um outro estudo, Kukulska-Pawluczuk e colaboradores incluíram 39 pacientes com HIP espontâneas tanto supratentoriais como infratentoriais.<sup>38</sup> Os aspectos clínicos, características da HIP e desvios da linha média foram comparados entre os dois métodos de imagem, UTC e TC de crânio. Neste estudo, o UTC identificou 34 pacientes com HIP, sendo 29 supratentoriais e 5 infratentoriais. Ainda, foi capaz de identificar 12 (35,3%) casos de hemorragia intraventricular (HIV) e 16 casos de desvio de linha média. Não houve diferença significativa entre o UTC e a TC de crânio no diagnóstico da HIP ou desvio da linha média. Houve uma correlação significativa entre as volumetrias e aferição dos valores de desvio da linha média entre os dois métodos ( $r=0,99$  e  $r=0,98$  respectivamente). Ainda, o estudo evidenciou um aumento proporcional importante de

desvio da linha média com o aumento do volume da HIP ( $r=0,90$ ). Novamente, não houve complicações relatadas relacionadas ao uso do ultrassom.

Como sugerido pelos estudos acima mencionados, o uso do UTC aparentemente é seguro e eficaz para avaliação de estruturas intracranianas na fase aguda da HIP, podendo ser útil na identificação da HIP e sua monitorização de expansão precoce, apesar de possuir algumas limitações, especialmente uma reconhecida menor sensibilidade em relação aos exames tomográficos e de ressonância magnética.

### 1.3.3. Tratamento da HIP e suas principais complicações

Após a ocorrência de uma HIP aguda e a injúria cerebral primária, diversas complicações podem acontecer, como por exemplo, o extravasamento de sangue e inundação do sistema ventricular, e com isso o surgimento de hidrocefalia associada. No caso de um grande volume inicial da HIP e/ou de significativa expansão precoce, ou na presença de HIV e hidrocefalia, todos, a depender da magnitude destes achados, podem ocasionar o surgimento de hipertensão intracraniana (HIC) e as herniações cerebrais, o que pode trazer ainda mais dano neurológico secundário. Outras complicações frequentes e que requerem manejo adequado incluem o rebaixamento do nível de consciência, com potencial necessidade de ventilação mecânica e suporte intensivo, e também as crises epiléticas, tromboembolismo venoso e infecções, entre tantas outras.

No entanto, apesar das complicações serem potenciais alvos de tratamento, de forma geral, as condutas terapêuticas na fase aguda da HIP são baseadas em evidências científicas de baixa qualidade. E o problema se agrava ainda mais devido à falta de um tratamento sistematizado e comprovado para redução da sua morbimortalidade. De fato, enquanto o AVC isquêmico agudo pode ser tratado com agentes trombolíticos e/ou trombectomia mecânica, terapias de recanalização com elevadas eficácia e segurança, demonstradas em diversos ensaios clínicos randomizados e controlados,<sup>40-47</sup> a HIP ainda não dispõe de tratamento de fase aguda eficaz que seja embasado por adequada evidência científica.<sup>35</sup> Até o momento, a única conduta reconhecidamente capaz de reduzir a sua morbimortalidade é a internação desses pacientes em leito de terapia intensiva neurológica ou UAVC,<sup>48-51</sup> o que conforme já mencionado, infelizmente ainda não é uma realidade para a maioria dos pacientes acometidos com HIP aguda em nosso país.

Os principais fatores conhecidos de mau prognóstico após o diagnóstico de HIP aguda, são a idade avançada, a localização infratentorial, o volume inicial da HIP, a presença de HIV

associada, além da gravidade clínica do paciente no momento da admissão hospitalar, mensurada através de escalas normatizadas, como a escala de coma de Glasgow (ECG – anexo A) e a escala de AVC do *National Institute of Health* (do inglês, *National Institute of Health Stroke Scale - NIHSS*).<sup>52</sup> Estes fatores foram agrupados em um escore prognóstico de grande utilidade na prática clínica, o *ICH* escore (do inglês, *IntraCerebral Hemorrhage* – anexo B).<sup>51</sup> No entanto, todos esses fatores prognósticos avaliados no *ICH* escore não são modificáveis, sendo inerentes à condição clínica do paciente no momento da admissão hospitalar. Mas além destes fatores não-modificáveis, dois fatores modificáveis são fundamentais para o prognóstico, e portanto, potenciais alvos do tratamento na fase aguda da HIP, a expansão precoce da HIP ou seu ressangramento<sup>35, 54, 55</sup> e a presença de HIC.<sup>35,56</sup>

Realmente a expansão precoce vem sendo o alvo terapêutico mais estudado no tratamento da HIP aguda até o momento, e algumas condutas já foram testadas em ensaios clínicos randomizados e controlados com o objetivo de evitá-la, especialmente o controle agressivo da pressão arterial (PA) e o controle da hemostasia. A redução agressiva da PA sistólica para níveis abaixo de 140mmHg parece ser seguro e também potencialmente benéfico para os pacientes com HIP aguda,<sup>18,57-60</sup> exceção feita àqueles com sintomas e sinais clínicos de HIC, ou no caso de grande volume inicial e sinais de HIC em exames de neuroimagem, onde ainda permanecem dúvidas quanto à melhor conduta terapêutica, sendo estes pacientes provavelmente melhores candidatos ao tratamento neurocirúrgico.<sup>60</sup> No entanto, o controle da PA não deve ser muito agressivo, já que segundo os resultados do ensaio clínico ATACH-2, os pacientes que foram selecionados para o grupo de controle mais intenso, apresentando níveis de PA sistólica em torno de 120mmHg, além de não terem obtido benefício clínico adicional em relação a um alvo de 140mmHg, ainda apresentaram maiores taxas de complicações, especialmente injúria renal aguda.<sup>57</sup> Metanálises dos principais ensaios clínicos randomizados e grandes estudos observacionais apontam para o potencial benefício do controle agressivo da PA e também do controle da variabilidade pressórica em pacientes com HIP aguda, especialmente dentre aqueles que não apresentam grande volume ou sinais clínicos e radiográficos de HIC.<sup>60,61</sup> No entanto, ainda há a necessidade de novos estudos investigando o melhor alvo de PA e o seu adequado manejo após a HIP aguda. É provável que o ideal seja a individualização da conduta em cada paciente, baseada na PA inicial, nas características radiográficas da HIP aguda, e no foco em evitar grande variabilidade pressórica.

Além do controle agressivo da PA, a terapia hemostática também já foi amplamente estudada no controle da expansão precoce da HIP aguda. Tanto o fator VII recombinante quanto o ácido tranexâmico já foram avaliados em ensaios clínicos randomizados e controlados, e apesar

de estarem relacionados a uma potencial redução da expansão precoce e do volume final da HIP em pacientes não anticoagulados, ambos não estiveram associados a melhores desfechos clínicos.<sup>62-64</sup> Dessa forma, ambos não são recomendados no tratamento de pacientes com HIP aguda. Os pacientes em uso de antagonistas da vitamina K, como a varfarina, devem ser sempre manejados com reversão agressiva do seu efeito anticoagulante, através da reposição parenteral da vitamina K e do uso de hemocomponentes e hemoderivados. Plasma fresco congelado (PFC) e concentrado de complexo protrombínico (CCP) podem ser utilizados nesse contexto.<sup>34,35</sup> Um ensaio clínico de não-inferioridade comparou o CCP e o PFC na reversão do efeito anticoagulante da varfarina em 202 pacientes não-cirúrgicos com hemorragias graves. Os desfechos primários avaliados foram a eficácia na hemostasia em 24 horas e a taxa de razão normalizada internacional (RNI)  $<1,4$  após 30 minutos do término da infusão. As taxas de hemostasia adequada em 24 horas foram de 72,4% no grupo do CCP e de 65,4% no grupo do PFC, demonstrando a não-inferioridade. Além disso, a taxa de reversão rápida do RNI em 30 minutos foi de 62,2% e 9,6% entre os pacientes que receberam CCP e PFC, respectivamente, demonstrando uma superioridade do CCP.<sup>65</sup> Não houve diferenças significativas nas taxas de complicações entre os dois grupos. Em um outro ensaio clínico randomizado recente, o estudo INCH, a superioridade do CCP em relação ao PFC também foi demonstrada, sendo que este ensaio foi prematuramente interrompido devido motivos de segurança, após apenas 50 pacientes terem sido incluídos, pois houve uma significativa maior taxa de reversão precoce do efeito anticoagulante dos antagonistas da vitamina K com o CCP. A taxa de INR  $<1,3$  após 3 horas da infusão, o desfecho primário do estudo, foi de 67% no grupo do CCP e de apenas 9% no grupo do PFC (OR 30,6; IC 95% 4,7–197,9;  $p=0,0003$ ). Neste estudo, 8 (35%) pacientes morreram no grupo do PFC, sendo 5 devido a expansão precoce da HIP nas primeiras 48 horas, enquanto 5 (19%) morreram no grupo do CCP, nenhum deles relacionado a expansão da HIP.<sup>66</sup> Assim, recomenda-se o uso do CCP em detrimento do PFC nesse contexto, pelo efeito reversor mais rápido e potencial redução na taxa de expansão precoce.<sup>35,67,68</sup> Já entre os pacientes em uso de anticoagulantes não-vitamina K dependentes, os chamados anticoagulantes orais diretos, estratégias diferentes podem ser utilizadas, de acordo com o mecanismo de ação específico de cada medicamento. Pacientes com HIP aguda e usuários de dabigatrana, um inibidor da trombina, podem ter o efeito anticoagulante completamente revertido com o uso de um antídoto específico, o idarucizumabe, um anticorpo monoclonal de alta afinidade para a dabigatrana, com efeito reversor obtido em poucos minutos.<sup>69</sup> O uso do antídoto idarucizumabe já é uma realidade em nosso meio, particularmente no sistema hospitalar privado, devido ao seu custo elevado, não estando ainda disponível no SUS. Na indisponibilidade do idarucizumabe, o CCP pode também ser utilizado, além do carvão ativado se a ingesta da

medicação tiver sido há menos de duas horas da admissão hospitalar.<sup>35</sup> Como a dabigatrana apresenta elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas, é possível ainda reverter sua ação através da hemodiálise.<sup>67</sup> Já os pacientes em uso de inibidores do fator X ativado, i.e., apixabana, rivaroxabana e edoxabana, podem ser tratados com o andexanet alfa, uma proteína recombinante humana que se liga e inativa os inibidores do fator X ativado. A eficácia do andexanet alfa como reversor do efeito anticoagulante dos inibidores do fator X ativado não é tão significativa como o idarucizumabe para a dabigatrana, mas ainda assim apresenta resultados encorajadores. No estudo ANNEXA-4, 64% dos 352 pacientes incluídos apresentavam sangramentos intracranianos, e houve uma redução de 92% da atividade anti-fator X ativado nos pacientes em uso de apixabana e rivaroxabana, e 82% de todos os pacientes avaliados apresentaram boa ou excelente hemostasia 12 horas após a infusão do andexanet alfa.<sup>70,71</sup> A principal limitação é o custo muito excessivo, e esta medicação ainda não está disponível para uso clínico no Brasil.

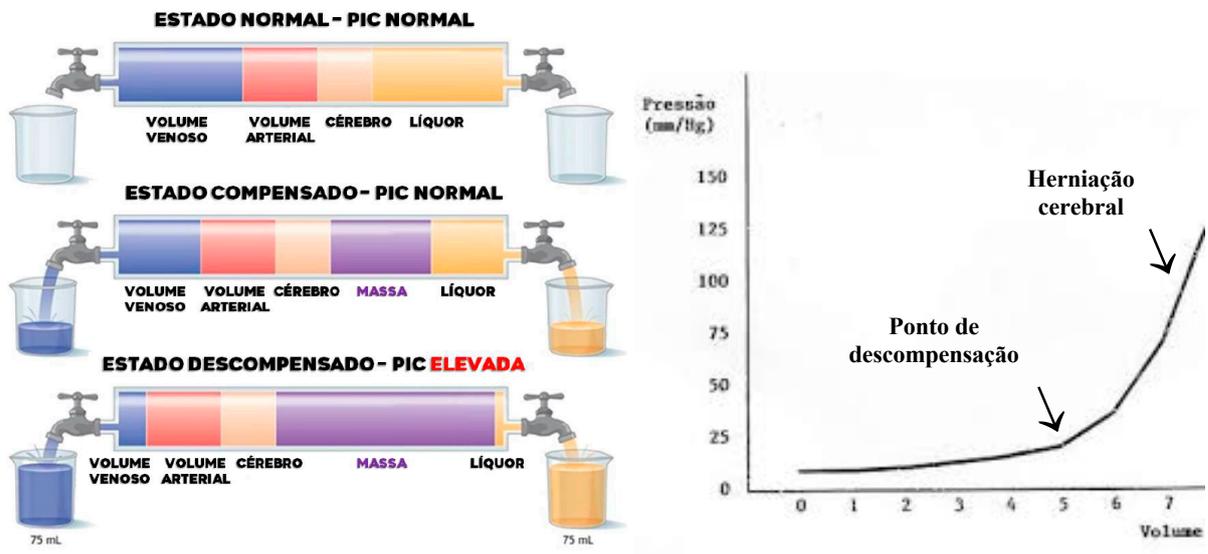
Outra conduta terapêutica capaz de evitar a expansão precoce da HIP é o próprio tratamento neurocirúrgico. A técnica convencional, a craniotomia com drenagem da HIP, já foi estudada em ensaios clínicos randomizados e controlados,<sup>17,72</sup> mas nenhum deles foi capaz de demonstrar estatisticamente o benefício em termos de melhora dos desfechos clínicos funcionais. As técnicas minimamente invasivas vêm ganhando cada vez mais relevância, e apesar de ainda não terem tido comprovado benefício nos ensaios clínicos realizados até o momento, parecem ser superiores à técnica neurocirúrgica tradicional de craniotomia.<sup>35,73-75</sup> A cirurgia minimamente invasiva está relacionada a redução de mortalidade, mas sem que isso se traduza em melhores desfechos clínicos funcionais.<sup>35</sup> De forma geral, a neurocirurgia não está recomendada de forma generalizada em todos os pacientes, podendo ser indicada em casos selecionados, em especial nos portadores de HIP aguda supratentorial acessível cirurgicamente e com sinais clínicos ou radiológicos de herniação cerebral, como por exemplo, alterações pupilares ou rebaixamento do nível de consciência, e a presença de desvio de linha média na neuroimagem. Os pacientes com maior potencial de benefício do tratamento neurocirúrgico são aqueles com idade inferior a 65 anos, com HIP localizada em topografia lobar, distando menos de 1cm da calota craniana, e com lesões vasculares ou neoplásicas associadas.<sup>32,76</sup> Pacientes com HIP cerebelares apresentando volumes maiores que 15ml e/ou com sinais clínicos de comprometimento de fossa posterior, como rebaixamento do nível de consciência e sinais de compressão do tronco cerebral devem ser considerados candidatos ideais para a intervenção neurocirúrgica, devido a elevada morbimortalidade relacionada ao tratamento conservador nesse contexto.<sup>35,76</sup>

#### 1.4. A hipertensão intracraniana: uma complicação da HIP ainda pouco estudada

A HIC é complicação decorrente de uma série de patologias neurológicas agudas e crônicas, como nas doenças cerebrovasculares, traumatismo cranioencefálico (TCE), neoplasias e infecções intracranianas, hidrocefalia, entre outros, mas também em doenças sistêmicas (por exemplo, a insuficiência hepática aguda). Os conhecimentos da fisiopatologia envolvida na HIC muito se devem aos primordiais trabalhos de Alexander Monro e George Kellie, realizados no final do século XVIII e início do século XIX.<sup>77,78</sup> Segundo a conhecida doutrina de Monro-Kellie, após o fechamento das fontanelas, o crânio se comportaria como uma estrutura óssea rígida contendo um volume constante de seus três principais componentes em seu interior: encéfalo, sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR). O encéfalo é classicamente descrito como uma matéria não passível de ser comprimida ou diminuída em seu tamanho, e, portanto, teria um volume constante por todo o tempo. Além disso, os volumes dos outros dois principais componentes intracranianos, sangue e LCR, também deveriam ser sempre constantes para se manter o equilíbrio da PIC, e, no caso de aumento do volume de algum dos três componentes, haveria uma diminuição compensatória em mesmo volume de um ou ambos os outros componentes. A doutrina de Monro-Kellie também pressupõe que o comportamento da PIC em relação a um aumento progressivo de volume intracraniano não é linear, mas sim apresenta um comportamento de uma curva em J. Assim, enquanto alguns mecanismos compensatórios – especialmente a redução do volume de sangue no sistema venoso – fossem obtidos e mantidos, haveria um período de estabilidade, onde aumentos sucessivos de volume intracraniano ocasionariam pouca alteração da PIC. Já quando os mecanismos compensatórios não fossem possíveis, ou então tais mecanismos fossem exauridos, haveria aumento progressivo da PIC até um certo ponto, chamado de “ponto de descompensação”, onde então pequenos aumentos adicionais de volume intracraniano causariam grandes aumentos na PIC.<sup>79</sup> (figura 2)

Hoje, mais de dois séculos desde os trabalhos iniciais de Monro, sabemos que há uma grande predominância de volume de sangue intracraniano no sistema venoso, e que seria a sua redução, sem grandes modificações do volume sanguíneo arterial, o principal mecanismo compensatório de manutenção da PIC no estado compensado, quando do surgimento de alguma massa ou aumento de volume intracraniano. E, devido a lentidão do ciclo de produção, secreção e reabsorção do LCR, o volume deste componente também é pouco afetado no contexto de HIC, com exceção da HIC estar sendo causada por hidrocefalia, ou seja, pelo aumento excessivo do próprio volume intracraniano de LCR.<sup>79</sup>

Figura 2 – A doutrina de Monro-Kellie.



Fonte: Adaptado de Tanaka e colaboradores.<sup>80</sup>

Na fisiopatologia da HIP aguda, há o surgimento súbito de uma massa intracraniana composta de sangue, e o volume inicial da HIP e também a expansão de seu volume, inegavelmente são reconhecidos como uns dos principais fatores prognósticos dessa doença, devido a lesão direta de estruturas cerebrais adjacentes ao sangramento. Além disso, quando a HIP aguda apresenta grande volume, os mecanismos compensatórios descritos na doutrina de Monro-Kellie podem vir a falhar, ocasionando o surgimento da HIC, e por conseguinte a presença de efeito massa e herniações cerebrais, com dano neurológico secundário e piora adicional do prognóstico clínico. Dessa forma, o rápido reconhecimento da HIC e seu tratamento são fundamentais, independentemente da causa subjacente, mas isso é ainda mais significativo na HIP aguda, onde sabemos que é muito frequente a expansão do volume inicial do sangramento nas primeiras horas, com potencial piora progressiva da HIC nesse contexto.

O diagnóstico da HIC pode ser realizado clinicamente, através de alguns sintomas e sinais clínicos. A presença de cefaleia, vômitos em jato, rebaixamento do nível de consciência, convulsões, além de sinais neurológicos como alterações pupilares, papiledema, paresia de nervos cranianos (em especial o VI par), e o reflexo de Cushing (composto pela tríade de hipertensão arterial, bradicardia e bradipneia) podem indicar a presença de HIC. No entanto, o diagnóstico clínico tem suas limitações na tomada de decisões terapêuticas em pacientes neurocríticos, já que nenhum sintoma é patognomônico desta condição e o surgimento dos sinais clínicos serem, de forma geral, muito tardios, já indicando a presença de uma herniação cerebral.<sup>81</sup> Assim, o diagnóstico clínico habitualmente é realizado já numa fase avançada da

HIC, onde os danos neurológicos secundários podem já terem sido causados, o que pode comprometer o prognóstico do paciente.

A HIC também pode ser suspeitada e diagnosticada através de achados dos exames de neuroimagem do parênquima cerebral, ou seja, pela TC e RM de crânio. Os principais achados radiológicos que sugerem a presença de HIC são: edema cerebral difuso (i.e., perda da diferenciação entre as substâncias branca e cinzenta cerebrais), o desvio de linha média  $> 5\text{mm}$ , presença de hidrocefalia, redução do volume das cisternas mesencefálicas, terceiro ventrículo colapsado e as herniações cerebrais.<sup>81,82</sup> Mas estes métodos também têm limitações, especialmente relacionados aos custos elevados e necessidade de transporte do paciente gravemente enfermo para o setor de radiologia. Além disso, estes métodos tem uma acurácia insuficiente em prever a presença de HIC, já que alguns pacientes podem ter exames completamente normais, e muitos outros, em especial os mais idosos, com frequência apresentam atrofia cerebral difusa significativa, e assim são capazes de acomodar lesões intracranianas de moderados a grandes volumes sem desenvolver HIC significativa. Portanto, a neuroimagem apresenta baixa sensibilidade, podendo estar relacionada a ocorrência de falsos negativos, e até o presente momento não são suficientemente confiáveis para o diagnóstico e monitorização de HIC de forma isolada.

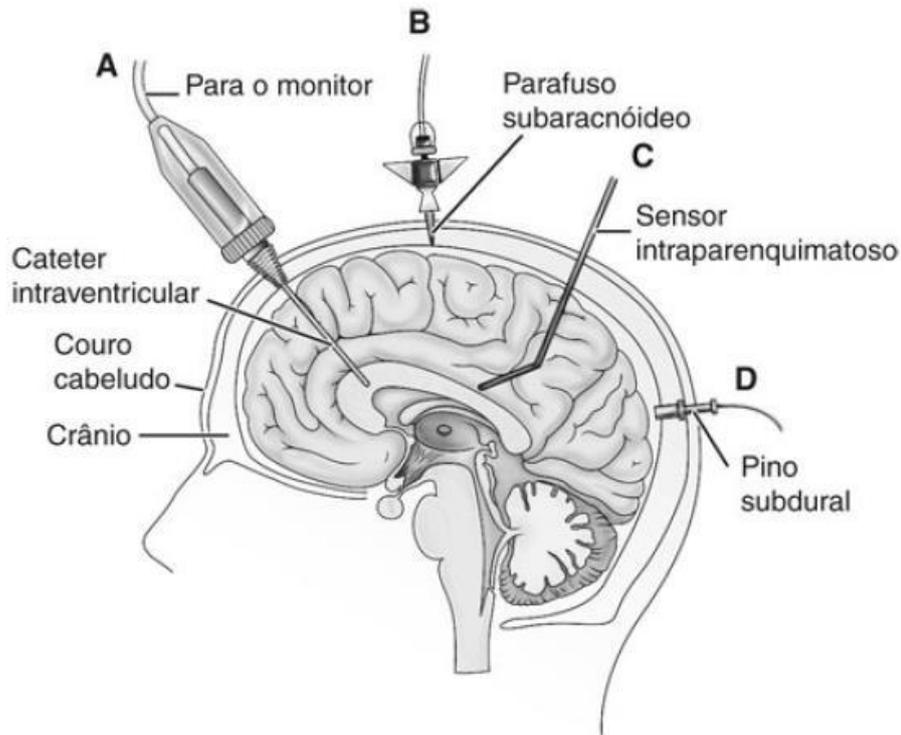
Um diagnóstico mais assertivo da HIC pode ser alcançado através de punção lombar com aferição da PIC através de raquimanometria, método mais invasivo e acurado, entretanto este exame não é realizado em pacientes neurocríticos agudos com a suspeita de HIC pelo risco do procedimento precipitar herniações cerebrais e deterioração neurológica. Outro método também invasivo mas com menores riscos, é a implantação de cateteres intracranianos capazes de aferir a PIC, conhecida como monitorização invasiva da PIC, que também apresenta uma elevada acurácia. Dessa forma, a monitorização invasiva da PIC é considerada hoje o padrão-ouro para o diagnóstico e manejo intensivo da HIC em pacientes com patologias neurocríticas agudas.<sup>81</sup>

#### 1.4.1. Diagnóstico e monitorização invasiva da hipertensão intracraniana

A monitorização invasiva da PIC é realizada através da inserção de cateteres contendo micro transdutores, sendo possível em diferentes topografias intracranianas, a saber: nos espaços epidural, subdural e subaracnóideo, intraparenquimatoso (no interior do parênquima cerebral) e intraventricular. (figura 3) As duas últimas topografias são as que produzem aferições mais confiáveis e são, portanto, preferencialmente indicadas. A inserção de cateter

intraventricular proporciona ainda o benefício da drenagem do LCR quando a PIC está elevada, tendo assim uma finalidade terapêutica associada, além do próprio diagnóstico da HIC.

Figura 3 – Sítios intracranianos de monitorização invasiva da PIC.



Fonte: imagem disponível como livre domínio em internet.

No entanto, a monitorização invasiva da PIC nem sempre é possível de ser implementada, seja pelos custos envolvidos, seja pela indisponibilidade de neurocirurgião, ou mesmo pela presença de discrasias sanguíneas, estas muito comuns em pacientes com HIP aguda. Além disso, a monitorização invasiva da PIC traz consigo riscos inerentes ao procedimento neurocirúrgico, como lesão adicional do parênquima cerebral, sangramentos e infecções intracranianos.<sup>83</sup> Pode haver, ainda, problemas relacionados a mau posicionamento e inadequado funcionamento dos cateteres intracranianos, com a possibilidade de aferições falsas da PIC. Assim, a monitorização invasiva da PIC também apresenta algumas limitações. Além disso, em um ensaio clínico realizado em pacientes com TCE grave na UTI, não houve diferenças significativas nos desfechos clínicos entre os pacientes que fizeram a monitorização invasiva da PIC e tratamento guiado da HIC, e os pacientes que foram conduzidos apenas pelo julgamento clínico baseado no exame neurológico com auxílio da neuroimagem.<sup>84</sup> Assim, até o presente momento, ainda não há evidências científicas robustas disponíveis demonstrando que a identificação e tratamento da HIC estejam definitivamente relacionadas com a redução de mortalidade e melhores desfechos clínicos funcionais nos pacientes com TCE grave.

Já no contexto da HIP aguda o benefício da monitorização invasiva da PIC é ainda mais incerto. Um estudo de metanálise recente, que identificou e incluiu apenas 6 pequenos estudos não-randomizados onde a monitorização invasiva da PIC foi implementada em pacientes com HIP aguda, evidenciou que a presença de HIC é muito frequente, e está relacionada a piores desfechos clínicos.<sup>56</sup> Apesar da reconhecida importância da HIC na fisiopatologia da HIP aguda, devido a falta de evidências para seu uso, a monitorização invasiva da PIC não é recomendada de forma rotineira nesse contexto, segundo as diretrizes brasileiras e internacionais.<sup>34,35,68</sup> Mas, evidentemente, quando a HIC é suspeita ou diagnosticada, seja pela avaliação clínica ou pela neuroimagem, sua monitorização invasiva e tratamento agressivo tornam-se obrigatórios.

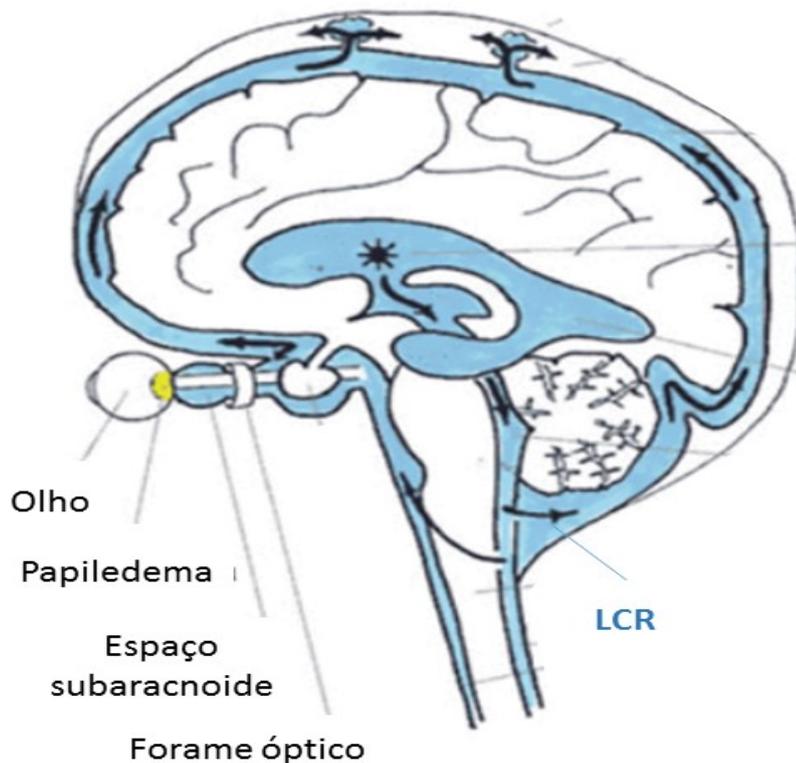
#### 1.4.2. A monitorização não-invasiva da hipertensão intracraniana

Como já mencionado, a monitorização invasiva da PIC tem suas limitações e alguns riscos envolvidos, e não está indicada de forma rotineira nos pacientes com HIP aguda. Nessa condição, o uso de métodos não-invasivos, realizados à beira-leito e de baixo custo, pode ser muito apropriado para a identificação da HIC. Diversos métodos já foram propostos, com diferentes vantagens e limitações, dentre eles os mais conhecidos e estudados são a avaliação do diâmetro da bainha do nervo óptico (DBNO) através da TC ou RM de crânio, e também pelo USNO, a avaliação do índice de pulsatilidade (IP) pelo UTC e a estimativa não-invasiva da PIC (e-PIC), através de fórmula derivada das velocidades diastólicas e médias da artéria cerebral média (ACM), e ainda o estudo do IP venoso no UTC.<sup>85,86</sup> Alguns métodos menos conhecidos e ainda pouco utilizados na prática clínica incluem a pupilometria automatizada, a avaliação de deslocamento da membrana timpânica, a espectroscopia de luz próxima ao infravermelho, e também o eletroencefalograma e o potencial evocado visual, entre outros métodos experimentais.<sup>85</sup> Apesar de nenhum destes métodos ser suficientemente acurado para substituir a monitorização invasiva da PIC até o momento, eles podem estimar a presença de HIC com boa confiabilidade, especialmente os métodos ultrassonográficos, podendo trazer benefícios no cuidado aos pacientes neurocríticos, sem comprometer a segurança.<sup>85,87</sup>

Dentre estes métodos, a avaliação do DBNO vem ganhando cada mais atenção nos últimos anos, por ser um método de fácil aferição, reprodutível, e de baixo custo. A presença de HIC pode ser inferida de forma indireta, identificando-se uma dilatação da bainha do nervo óptico (BNO). Esta metodologia é possível já que o nervo óptico, mais corretamente

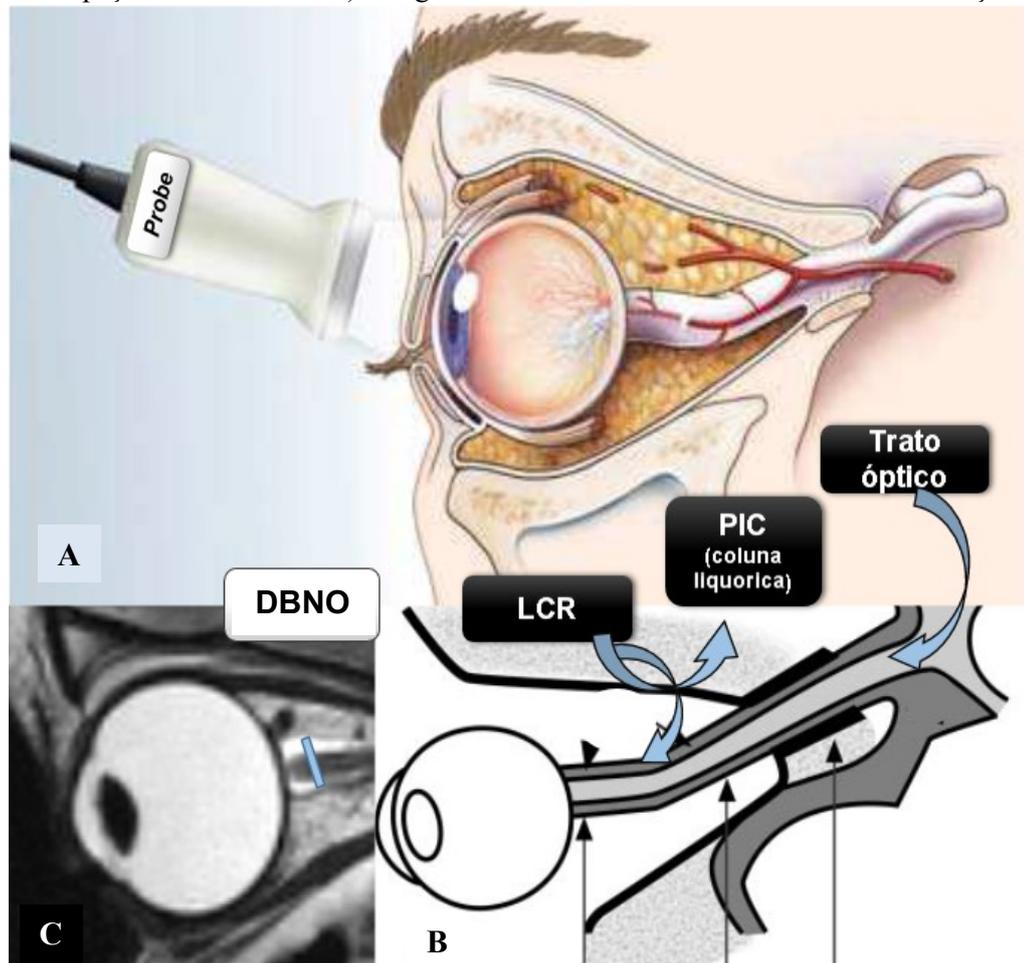
denominado “trato óptico”, é originário de uma evaginação do tecido nervoso encefálico, fenômeno ocorrido durante o período embrionário, comunicando o nervo óptico com o globo ocular no seu segmento distal. O nervo óptico carrega consigo as meninges, i.e., a pia-máter, aracnoide e a dura-máter, que contêm o espaço subaracnóideo do nervo óptico e é preenchido por um pequeno volume de LCR, também em continuidade com o espaço subaracnóideo do compartimento intracraniano. A dura-máter, a camada meníngea mais externa ao encéfalo, ao acompanhar os tratos ópticos até as órbitas, se ancora nos globos oculares, formando assim a BNO. Essa continuidade com o compartimento intracraniano permite, portanto, o fluxo de LCR através das bainhas dos nervos ópticos.<sup>88-90</sup> Assim, elevações de PIC intracraniana são transmitidas através do espaço subaracnóideo do nervo óptico, causando a dilatação da BNO. (figuras 4 e 5) Em 1968, Sohan S. Hayreh demonstrou e comprovou esta teoria estudando a anatomia do edema de papila do nervo óptico em macacos Rhesus sp.<sup>89</sup> Ele foi capaz de demonstrar a variabilidade do DBNO com a manipulação artificial da PIC, através da aplicação de balões infláveis nos espaços subaracnóideos dos cérebros desses macacos. Com balão insuflado e aumento da PIC ocorria uma dilatação da BNO de ambos os olhos, que se resolviam quando o mesmo balão era desinflado.

Figura 4 – Anatomia básica do fluxo liquórico e sua relação com espaço subaracnóideo do nervo óptico.



Fonte: Adaptado de Deienhammer<sup>91</sup> e colaboradores, 2015 e Barreira, 2016.<sup>92</sup> LCR: líquido cefalorraquidiano.

Figura 5 – Metodologia simplificada do USNO. A) Insonação através da pálpebra superior. B) Anatomia do NO e seu espaço subaracnóideo. C) Imagem de RM ocular demonstrando o sítio de aferição da BNO.



Fonte: Adaptado de Ertl e colaboradores, 2012.<sup>93</sup> BNO: bainha do nervo óptico; NO: nervo óptico; RM: ressonância magnética; USNO: ultrassom do nervo óptico.

Foi somente na década de 90 que a avaliação da BNO como marcador de HIC passou a ser investigada na prática clínica, em especial após os pioneiros trabalhos de Hansen e Helmke.<sup>94-97</sup> Primeiramente, em um estudo experimental, eles obtiveram 47 espécimes anatômicos post-mortem de nervo óptico contendo sua bainha e a dura-máter, através da disseção do cérebro de 26 cadáveres, e avaliaram o DBNO pelo modo-B do ultrassom antes e após preparo desses espécimes com gelatina, simulando um aumento da pressão no espaço subaracnóideo do nervo óptico. Eles puderam então comprovar a dilatação da BNO sob aumentos de pressões, conforme previamente descrito por Hayreh e também demonstrar que o sítio de maior dilatação estaria em sua porção mais anterior, próximo à cabeça do nervo óptico e exatamente 3mm posterior à sua papila, podendo esta dilatação ser identificada de forma acurada pelo ultrassom.<sup>94</sup> Posteriormente, Hansen e Helmke estudando o DBNO pelo ultrassom

em crianças internadas em UTI com e sem a presença de HIC, puderam comprovar que o DBNO médio era significativamente maior quando da presença de HIC, ou seja, havia uma dilatação “in vivo” da BNO, fenômeno que não acontecia tanto nas crianças em estado crítico sem HIC quanto nos controles.<sup>95</sup> Em um outro estudo interessante os mesmos autores avaliaram a dilatação do DBNO em 12 pacientes com suspeita de HIC, que foram submetidos a punção lombar e infusão intratecal de volumes de solução de Ringer lactato no espaço subaracnóideo para ocasionar aumentos da PIC, mantendo uma contínua aferição da pressão liquórica. Eles puderam identificar uma relação praticamente linear da variabilidade do DBNO com a variação da pressão liquórica, com o aumento do DBNO iniciando quando a pressão atingia valores entre 15 e 30mmHg, sendo que em alguns pacientes houve uma saturação dessa dilatação quando pressões entre 30 e 40mmHg eram obtidas. A dilatação da BNO retornou aos níveis basais após a correção da pressão liquórica em todos os pacientes.<sup>97</sup> Assim, através desses estudos iniciais, as bases fisiopatológicas da dilatação da BNO na presença de HIC puderam ser comprovadas e acontecia o nascimento da metodologia do USNO para seu uso clínico.

Desde então, a aferição do DBNO pelo USNO vem sendo amplamente investigada com o objetivo de identificação de HIC e monitorização não-invasiva da PIC em neurointensivismo, em particular em coortes e séries de casos de pacientes adultos com TCE grave. Já algumas séries incluíram pacientes com patologias neurocríticas diversas, incluindo TCE grave, HSA, HIP, AVC isquêmico maligno e hidrocefalia, entre outras. Os estudos apontam uma boa correlação entre os achados do USNO com modelos tomográficos de HIC,<sup>98-103</sup> e também com a monitorização não-invasiva e invasiva da PIC como controles.<sup>103-111</sup> Dados de metanálises desses estudos já estão publicados e apontam para uma elevada sensibilidade e especificidade do método quando comparado ao padrão-ouro, a monitorização invasiva da PIC, para identificação da HIC.<sup>112,113</sup> Além disso, em um estudo mais recente de Wang e colaboradores, as variações do DBNO aferidas através do USNO apresentaram uma correlação linear com as variações da PIC estimada através da monitorização invasiva, corroborando os achados iniciais de Hansen e Helmke.<sup>114</sup> Assim, o USNO parece ser um método confiável e suficientemente acurado para identificação e monitorização de HIC em pacientes neurocríticos. O DBNO também pode ser avaliado através de sua aferição nos exames de TC e RM de crânio, mas dados de estudos recentes apontam para uma melhor acurácia do USNO quando comparado a estes outros métodos radiológicos.<sup>115,116</sup>

Apesar do já relativo extenso número de publicações demonstrando a utilidade do USNO na identificação de HIC, poucos estudos até o momento avaliaram a correlação do DBNO com os desfechos clínicos funcionais. Além disso, poucos estudos avaliaram a utilidade

do USNO em uma população constituída exclusivamente de pacientes com HIP aguda, onde a fisiopatologia é completamente diferente de outras doenças neurocríticas, em especial o TCE grave. Recentemente, Xu e colaboradores demonstraram que um maior DBNO aferida na TC de crânio da admissão hospitalar em pacientes com HIP aguda foi associado a piores desfechos clínicos (RC: 2,83; IC 95%: 1,94–4,15) no momento da alta hospitalar, mesmo após a correção para os outros fatores preditores de prognóstico funcional ruim.<sup>117</sup> Mas o DBNO aferido no USNO ainda foi pouco investigado como preditor de desfechos clínicos funcionais em pacientes com HIP aguda.

Além da aferição do DBNO através do USNO, outros métodos ultrassonográficos podem ser utilizados para a avaliação e monitorização não-invasiva da PIC, como a determinação do IP e o cálculo da e-PIC no UTC.<sup>85,118</sup> Estes dois métodos são derivados de modelos matemáticos da avaliação espectral dos fluxos arteriais no estudo de doppler transcraniano. O IP é calculado como a diferença entre as velocidades sistólica e a diastólica, dividido pela velocidade média.<sup>87,109</sup> Já a e-PIC é obtida através de um modelo matemático que se baseia nas velocidades diastólica e média da ACM e na pressão arterial média (PAM), conhecido como modelo “black-box”.<sup>118</sup> No entanto, apesar de ambos os métodos do UTC também já terem demonstrado boa correlação com aferições invasivas da PIC, o DBNO pelo USNO parece apresentar a maior acurácia, em detrimento dos demais.<sup>87</sup> O USNO parece, portanto, ferramenta suficientemente acurada para a triagem e monitorização da HIC, especialmente em condições onde a monitorização invasiva da PIC não está disponível ou não está indicada.

Assim, conforme os dados disponíveis em estudos anteriores, os métodos ultrassonográficos parecem ser seguros e potencialmente benéficos em patologias neurocríticas, e no presente estudo pretendemos avaliar a utilidade do UTC/USNO na fase aguda da HIP. Questionamos se o UTC é um método de rastreamento confiável para identificar a expansão precoce da HIP aguda, e se seus achados de volumetria são consistentes com os resultados da volumetria pela TC de crânio. Além disso, pretendemos avaliar também três diferentes métodos ultrassonográficos para a identificação de HIC – i.e., a aferição do DBNO pelo USNO, e o cálculo do IP e da e-PIC pelo UTC – e investigar se estes métodos ultrassonográficos são potenciais preditores de mortalidade e desfechos clínicos funcionais em pacientes com HIP aguda supratentorial primária.

## 2. OBJETIVOS

Os objetivos principais deste estudo são:

1. Avaliar se a aferição ultrassonográfica do diâmetro da bainha do nervo óptico é um preditor independente de prognóstico neurológico em pacientes com HIP primária.  
Hipótese 1: o diâmetro da bainha do nervo óptico apresenta correlação com a mortalidade e o desfecho clínico funcional em 3 meses, determinado através do uso da escala de Rankin modificada.
2. Avaliar se a aferição ultrassonográfica do diâmetro da bainha do nervo óptico é um marcador prognóstico nas primeiras 24-48 horas da HIP.  
Hipótese 2: o diâmetro da bainha do nervo óptico apresenta correlação com a deterioração neurológica (aumento de 4 pontos na *NIHSS* ou queda de 2 pontos na ECG nas primeiras 24-48 horas do íctus neurológico).

Já os objetivos secundários deste estudo são:

3. Avaliar a acurácia do UTC para a aferição do volume de hemorragias intraparenquimatosos nas primeiras 24-48 horas do íctus neurológico.  
Hipótese 3: as volumetrias da HIP pelo UTC apresenta alta correlação com os volumes aferidos pela TC de crânio.
4. Avaliar a concordância da volumetria da HIP aguda pela TC crânio entre diferentes examinadores e com a planimetria.  
Hipótese 4: as volumetrias realizadas por examinadores de diferentes graus de expertise e pela planimetria (padrão-ouro) apresenta alta concordância.
5. Determinar se outros parâmetros ultrassonográficos não-invasivos do UTC (volume da HIP, desvio da linha média, índice de pulsatilidade, e-PIC) na fase aguda da HIP são preditores de deterioração neurológica precoce e de mortalidade e desfechos clínicos funcionais.  
Hipótese 5: os parâmetros ultrassonográficos do UTC (maior volume da HIP, presença de desvio da linha média, índice de pulsatilidade e e-PIC elevados)

predizem deterioração neurológica precoce (aumento de 4 pontos na *NIHSS* ou queda de 2 pontos na *ECG* nas primeiras 24-48h do íctus neurológico) e a mortalidade e desfechos clínicos funcionais em 3 meses, determinado através do uso da escala de Rankin modificada.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1. Desenho do estudo

Estudo prospectivo, observacional, com avaliação longitudinal cega de desfechos clínicos funcionais.

#### 3.2. População do estudo

Foi realizada a inclusão prospectiva de pacientes consecutivos com o diagnóstico de um AVC hemorrágico, ou seja, HIP aguda primária, que foram admitidos na Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Estes pacientes também foram incluídos em um registro prospectivo de pacientes com AVC da nossa instituição – o Registro de Acidente Vascular Encefálico de Ribeirão Preto (REAVÉR). Os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos com HIP supratentorial aguda primária, diagnosticada por TC de crânio, foram convidados a participar do estudo, tendo sido definido um total de 50 pacientes a serem incluídos em nosso hospital, através de uma amostra por conveniência.

Critérios de exclusão:

- a) Início dos sintomas, ou última hora em que o paciente foi visto completamente assintomático, há mais de 24 horas antes da admissão hospitalar;
- b) Craniotomia com drenagem da HIP, craniectomia descompressiva ou outra neurocirurgia de grande porte indicada já na admissão hospitalar ou programada a ser realizada nas primeiras 24 horas;
- c) Presença de outra lesão intracraniana com efeito massa ou HIP agudas secundárias: p. ex., TCE, neoplasias, abscessos, granulomas, aneurismas rotos, malformações vasculares, entre outros;
- d) Hemorragia secundária a tratamento trombolítico, como o alteplase, nas últimas 48 horas. O uso de antiplaquetários e anticoagulantes previamente não foi considerado um critério de exclusão;
- e) Paciente admitido em estado clínico muito grave, como quando na suspeita de morte encefálica ou a avaliação clínica inicial pelo (s) pesquisador (es) compatível com uma alta probabilidade de óbito nas primeiras 24 horas da admissão hospitalar;
- f) Apresentar patologia prévia conhecida do nervo óptico (como neoplasias ou doença

desmielinizante/inflamatória) ou qualquer outra patologia oftalmológica que impedisse a realização do USNO (p. ex., catarata, trauma ou descolamento de retina, entre outros).

### 3.3. Procedimentos do estudo

Os pacientes incluídos foram conduzidos clinicamente conforme o protocolo de HIP aguda de nossa instituição, baseado nas diretrizes brasileiras de atendimento ao AVC hemorrágico<sup>34</sup> e também em diretrizes internacionais.<sup>35,68,119</sup> Todos os pacientes foram avaliados clinicamente na admissão hospitalar com auxílio do uso da escala *NIHSS*<sup>52</sup> e da escala de ECG (anexo A). Estas escalas também foram aplicadas novamente nos tempos de 6 e 24-48 horas após a admissão hospitalar, para avaliação de possível deterioração neurológica precoce. Foram coletados de forma prospectiva os dados demográficos (idade, sexo e raça/etnia), os principais fatores de risco cardiovasculares para HIP, as comorbidades de interesse e ainda informação quanto ao uso prévio de anti-hipertensivos, antitrombóticos e estatinas, através de entrevista com o paciente ou seus acompanhantes e/ou familiares, bem como através de consulta aos prontuários eletrônicos da instituição. Também foram registradas na admissão hospitalar a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD) e a glicemia, além dos exames laboratoriais de rotina do protocolo AVC, coletados nas primeiras 24 horas.

Quanto aos principais fatores de risco para HIP, e incluídos dentre as características basais dos participantes, as seguintes definições foram utilizadas no presente estudo:

- a) Hipertensão arterial sistêmica (HAS): paciente com exame prévio de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) confirmando este diagnóstico; ou o uso prévio de anti-hipertensivo (s) em regime de uso contínuo pelo paciente, sob orientação médica; ou este diagnóstico foi realizado em consulta médica prévia, e reportado pelo paciente ou por familiar/cuidador, mesmo que o paciente não esteja sob tratamento atual devido má adesão terapêutica;
- b) Diabetes mellitus (DM): paciente com glicemia da admissão hospitalar igual ou acima de 200mg/dl (exame de glicosimetria capilar também foi aceito); ou exame de hemoglobina glicosilada realizado no HCFMRP-USP ou de outra instituição acima de 5,7%; ou uso prévio de forma contínua pelo paciente de hipoglicemiantes orais ou de insulina, sob orientação médica para tratamento de DM; ou este diagnóstico foi realizado em consulta médica prévia, com o auxílio de exame de glicemia, e reportado pelo paciente ou por familiar/cuidador, mesmo que o paciente não esteja sob tratamento atual devido má adesão terapêutica;

- c) Dislipidemia (DLP): exame de lipidograma alterado e realizado no HCFMRP-USP ou em outra instituição, seja por valores de colesterol total igual ou acima de 200mg/dl, ou de colesterol LDL igual ou acima de 130mg/dl, ou triglicérides igual ou acima de 150mg/dl; ou uso prévio pelo paciente de medicações orais hipolipemiantes, de forma contínua, sob orientação médica; ou este diagnóstico foi realizado em consulta médica prévia, com o auxílio de exame de lipidograma, e reportado pelo paciente ou por familiar/cuidador, mesmo que o paciente não esteja sob tratamento atual devido má adesão terapêutica;
- d) Hepatopatia crônica: paciente com o diagnóstico prévio de cirrose hepática ou alterações de enzimas hepáticas em exames laboratoriais realizados no HCFMRP-USP ou em outra instituição, com valores pelo menos 3x acima dos valores de referência para o laboratório responsável, e paciente portador de condição clínica que justifique a hepatopatia crônica, como neoplasia hepática, hepatites virais ou alcóolica, entre outros diagnósticos; ou uso prévio pelo paciente de medicações como emolientes fecais, betabloqueadores, e/ou outras drogas, de forma contínua, prescritas sob orientação médica para manejo da doença hepática; ou este diagnóstico foi realizado em consulta médica prévia, e reportado pelo paciente ou por familiar/cuidador, mesmo que o paciente não esteja sob tratamento atual devido má adesão terapêutica;
- e) AVC ou AIT prévio: paciente com déficit neurológico focal prévio, transitório ou persistente, presumido como de etiologia vascular; ou exame de TC ou RM de crânio evidenciando lesão isquêmica ou hemorrágica encefálica de aspecto crônico, independente da presença de sinais clínicos ou sintomas neurológicos relatados pelo paciente ou por familiar/cuidador (i.e., AVC silente);
- f) Tabagismo: paciente em uso atual de tabaco, seja sob a forma inalada ou via oral, independente da carga tabágica, e hábito regular informado pelo paciente ou por familiar/cuidador;
- g) Etilismo: paciente em uso atual de bebidas alcóolicas, em todas suas preparações, independente da dose semanal ou frequência relatadas, e hábito etílico regular informado pelo paciente ou por familiar/cuidador.

Já em relação aos tempos considerados de relevância e coletados no presente estudo, foram incluídos: o tempo entre início dos sintomas-admissão hospitalar, o tempo entre a admissão hospitalar e a TC de crânio inicial, e ainda os tempos entre a realização dos exames de TC de crânio e o UTC/USNO, tanto na avaliação da admissão hospitalar quanto em controle de 24 horas. As seguintes definições foram utilizadas:

- a) Tempo ictus-admissão: tempo em minutos decorrido entre o horário do início dos sintomas e/ou sinais focais neurológicos agudos até o horário da admissão hospitalar, relatado pelo paciente ou familiar/cuidador; o horário de admissão hospitalar foi considerado como sendo o registrado na abertura da ficha de atendimento na Unidade de Emergência do HCFMRP-USP. Quando o horário de início dos sintomas não pudesse ser determinado, o horário em que o paciente foi visto bem ou assintomático pela última vez foi considerado como sendo o horário do início dos sintomas. Nos casos em que nem mesmo o horário em que o paciente foi visto bem pela última vez pudesse ser determinado, o tempo ictus-admissão foi classificado como incerto, e estes pacientes não foram incluídos nas análises;
- b) Tempo admissão-TC: tempo decorrido em minutos entre o horário da admissão hospitalar (este foi considerado como sendo o registrado na abertura da ficha de atendimento na Unidade de Emergência do HCFMRP-USP) e a aquisição da primeira imagem da TC de crânio;
- c) Tempo TC-UTC/USNO: tempo decorrido em minutos entre a aquisição da primeira imagem da TC de crânio e a aquisição da 1ª imagem do UTC/USNO. Esse tempo foi calculado tanto entre os exames da admissão hospitalar quanto os exames controles de 24 horas.

### 3.3.1. Avaliação radiológica

Os participantes do estudo foram avaliados através de exames seriados de UTC e USNO, conforme detalhadamente descrito abaixo. O protocolo dos exames de UTC/USNO incluiu o uso de aparelho de ultrassom duplex disponível na Unidade de Emergência do HCFMRP-USP (Toshiba Xario®), e já em uso regular pela equipe de Neurologia Vascular de forma assistencial. Todos os pacientes foram avaliados através do princípio ultrassonográfico ALARA (do inglês, “*As Low As Reasonably Achievable*”), ou seja, através do uso dos mínimos parâmetros do aparelho necessários para a realização dos exames.

Os exames de UTC/USNO foram realizados segundo a seguinte metodologia, em todos os pacientes incluídos: um dos pesquisadores transportou o aparelho de ultrassom até a beira do leito do participante do estudo. O exame inicial (considerado o exame basal) deveria ser realizado em até no máximo 1 hora após a realização da TC de crânio da admissão hospitalar. Caso o UTC/USNO fosse realizado na sala de estabilização clínica, antes mesmo do encaminhamento do paciente para o setor de radiologia, o tempo entre o UTC/USNO e a posterior TC de crânio também deveria ser menor que 1 hora. O pesquisador que realizou o

UTC/USNO não teve acesso aos achados da TC de crânio, ou seja, o exame de UTC/USNO foi realizado de forma “cega”. No entanto, o operador do UTC/USNO poderia estar ciente sobre os déficits neurológicos apresentados pelo paciente. Os exames de UTC/USNO foram realizados com o paciente na posição supina e cabeceira elevada a no máximo 30 graus. Durante o protocolo do UTC o gel condutor foi aplicado nas regiões temporais e o transdutor setorial de 2 MHz colocado em contato com a pele na chamada janela temporal ultrassonográfica, ou seja, a região mais fina do osso temporal, que permite a penetração dos feixes de ultrassom para o interior do crânio.<sup>120</sup> A janela temporal foi considerada adequada se permitisse a visualização da cisterna basal, cisternas do tronco cerebral e 3o ventrículo, no modo-B do ultrassom.<sup>121</sup> Durante esta fase do exame foram aferidos os diâmetros A, B e C da HIP aguda nos planos axial e coronal, conforme previamente descrito, além do cálculo do volume estimado da HIP através da fórmula  $\frac{A \times B \times C}{2}$ .<sup>37-39</sup>

Além das volumetrias, foram obtidos ainda os seguintes dados radiológicos pelo UTC: presença de hemorragia intraventricular (HIV) e desvio de linha média, e ainda, para investigação da presença de HIC, foram obtidas a velocidade média final (VMF), a velocidade diastólica final (VDF) e o índice de pulsatilidade (IP) em ambas ACMs.<sup>120</sup> A estimativa da PIC (e-PIC) foi realizada através de método ultrassonográfico anteriormente descrito na literatura, segundo as fórmulas:

$$a) \text{ eCPP} = \text{PAM} \times (\text{VDF}/\text{VMF}) + 14 \text{ mmHg};$$

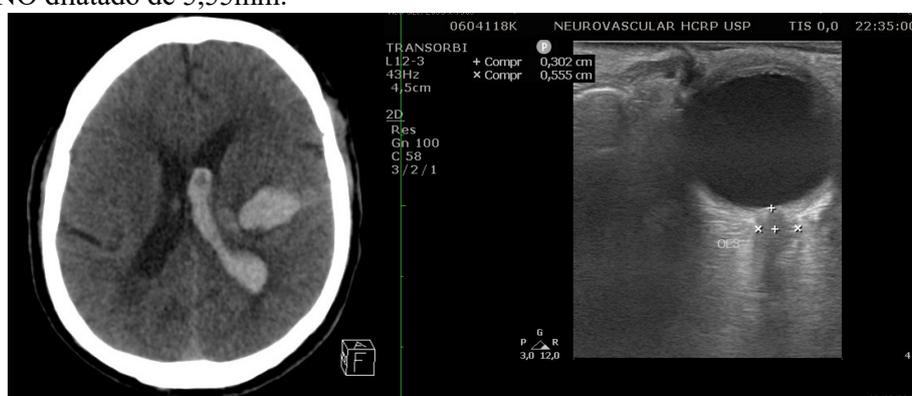
$$b) \text{ e-PIC} = \text{PAM} - \text{eCPP}.^{118}$$

A e-PIC foi calculada em ambos hemisférios cerebrais, i.e., ipsilateral e contralateral à HIP aguda. Consideramos um valor de e-PIC  $\geq 20$ mmHg como positivo para a presença de HIC, em cada hemisfério cerebral. Posteriormente, conforme cada valor de e-PIC obtido, os pacientes foram então classificados como portadores ou não de HIC em cada hemisfério cerebral, ipsilateral e contralateral à HIP, de forma independente. As aquisições das velocidades nas ACMs foram realizadas sempre em período que o paciente estivesse calmo, não agitado, e com estabilidade hemodinâmica e ventilatória. Estas aquisições não foram obtidas enquanto paciente estivesse em fisioterapia, ou durante momentos de aspiração orotraqueal ou outros procedimentos de enfermagem.

Posteriormente foi realizado o protocolo de USNO, com a insonação através da janela transorbitária, com transdutor linear de 7,5MHz, após a aplicação do gel condutor na pálpebra superior de ambos os olhos com estes fechados, para aferição do DBNO bilateralmente. Nesse momento o índice mecânico foi reduzido para 0,2 e a potência acústica do aparelho reduzida para a menor possível que fosse capaz de permitir a aquisição das imagens (permitindo uma

potência máxima de 10%), conforme previamente preconizado nos protocolos de avaliação ultrassonográfica dos globos oculares.<sup>93,120</sup> Foram realizadas 3 aferições distintas do DBNO em cada olho, distando 3mm da papila óptica, conforme protocolo previamente descrito.<sup>93</sup> (figura 6) Assim como na obtenção da e-PIC, o exame de USNO foi realizado bilateralmente, e os valores obtidos em cada olho foram analisados de forma independente, sendo considerada a média das 3 aferições em cada olho, com a determinação, portanto, do DBNO ipsilateral e contralateral à HIP, que foram analisadas separadamente durante os cálculos e análises estatísticas.

Figura 6 – Exemplo de USNO na admissão hospitalar. A) TC de crânio sem contraste evidenciando HIP aguda com volume de 11ml e extensa inundação do ventrículo lateral esquerdo. B) USNO evidenciando um DBNO dilatado de 5,55mm.



Fonte: Dias e colaboradores, 2022.

Medidas adicionais do protocolo do UTC/USNO, incluíram:

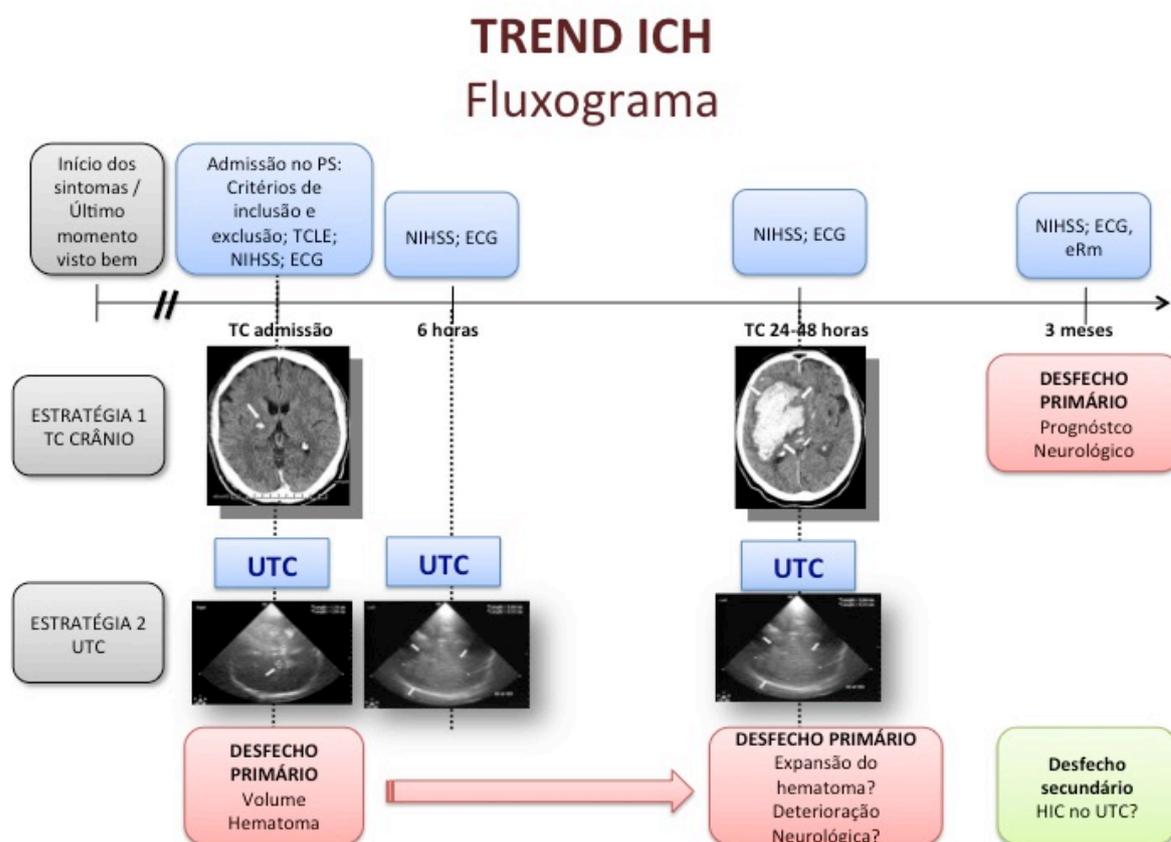
- a) Os transdutores foram limpos e higienizados antes e após cada exame;
- b) O paciente permaneceu sempre na posição em que sentiu-se mais confortável;
- c) As imagens de ultrassom de cada paciente foram salvos no hardware do aparelho com sua respectiva identificação no estudo, mantendo o anonimato;
- d) O gel aplicado na cabeça do paciente foi limpo por membro da equipe do estudo após a realização do exame.

O tempo de duração de cada exame de UTC/USNO foi em média de aproximadamente 10 a 30 minutos. Em cada sessão de ultrassom, o exame foi imediatamente interrompido quando da vontade do paciente e/ou familiar ou representante legal, quando houve deterioração neurológica ou qualquer complicação clínica com necessidade de atendimento de urgência, ou no caso de qualquer tipo de mal funcionamento do equipamento.

Além do exame inicial, o UTC/USNO foi repetido por mais 2 vezes: em 6 ( $\pm$ 1) horas e em 24 ( $\pm$ 12) horas após a TC de crânio admissional. A mesma metodologia acima detalhada

foi aplicada para todos os exames de UTC/USNO subsequentes do protocolo, nos tempos referidos. O estudo se encerrou após a inclusão de mais de 50 pacientes com exames de UTC/USNO tecnicamente adequados (figura 7).

Figura 7 – Fluxograma dos procedimentos do estudo.



Fonte: Dias e colaboradores, 2022. ECG: escala de coma de Glasgow; eRm: escala de Rankin modificada; HIC: hipertensão intracraniana; NIHSS: escala de AVC do NIH; PS: pronto-socorro; TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; UTC: ultrassom transcraniano.

Os participantes do estudo também foram avaliados através de exames seriados de TC de crânio. Conforme nossos protocolos institucionais e como parte da rotina habitual da equipe de Neurologia da Unidade de Emergência do HCFMRP-USP, estão previstas a realização de exames de TC de crânio na admissão hospitalar para todos os pacientes com suspeita de AVC agudo, e no caso de pacientes diagnosticados com HIP aguda, também a TC de crânio controle em 24 horas para avaliação de expansão do sangramento e outras complicações. Assim, todos os participantes do estudo tiveram exames tomográficos disponíveis para a correlação com os achados ultrassonográficos na admissão hospitalar e em 24 horas, exceto os pacientes com óbito precoce, ou aqueles que não apresentavam estabilidade clínica para transporte ao setor de Radiologia. Nenhum exame tomográfico foi realizado somente para fins de uso pela pesquisa.

Com relação aos exames de TC de crânio, seus dados de volumetria da HIP foram obtidos somente após a inclusão de todos os participantes no estudo, de forma retrospectiva, a fim de não interferirem com a condução de forma cega na realização do UTC/USNO.

Conforme previamente relatado, este estudo prospectivo foi multicêntrico, realizado em colaboração com o Hospital Geral de Massachusetts (do inglês, *Massachusetts General Hospital – MGH*), localizado na cidade de Boston, Massachusetts, nos Estados Unidos da América (EUA), tratando-se, portanto, de um estudo de colaboração internacional. As volumetrias nos exames tomográficos da admissão hospitalar e controle de 24 horas de todos os pacientes incluídos foram calculadas através de planimetria, através do uso de software específico para este fim em uso assistencial pela equipe de radiologia do *MGH*, após a transferência de imagens *DICOM* (do inglês, *Digital Imaging and Communications in Medicine*). Os dados obtidos pela planimetria foram considerados o padrão-ouro. Além disso, as volumetrias pela TC de crânio foram também analisadas por 3 avaliadores diferentes pelo método convencional, através da fórmula  $\frac{Ax \times Bx \times C}{2}$  previamente descrita para hematomas irregulares.<sup>122</sup> Os avaliadores foram um neurologista vascular, sendo o próprio pesquisador principal deste estudo (FAD), uma neurorradiologista experiente de nosso serviço (MCZZ) e um aluno de medicina do programa de iniciação científica da FMRP, que foi previamente treinado e capacitado no cálculo de volumetrias de HIP aguda (LBL). Os resultados das volumetrias obtidas pelos 3 examinadores foram comparados ao padrão ouro, a planimetria, através de coeficiente do CCI, e também comparados entre si, com o intuito de definir a acurácia do uso da fórmula  $\frac{Ax \times Bx \times C}{2}$  nos protocolos institucionais do nosso serviço e também de avaliar a aplicabilidade deste método por avaliadores com diferentes graus de expertise.

Através da análise dos dados tomográficos de volumetria da admissão hospitalar e de 24 horas, pudemos então avaliar se houve ou não expansão precoce da HIP em cada paciente. Os pacientes que realizaram TC de crânio emergencial devido a piora clínico-neurológica, antes do exame controle programado em 24 horas, também foram avaliados quanto a expansão precoce da HIP nesses exames não-programados. Os seguintes critérios foram adotados para identificação de expansão precoce da HIP aguda: aumento relativo de pelo menos 30% em relação ao volume inicial e/ou aumento absoluto de pelo menos 10ml. Os dados de volumetrias obtidos pelo UTC na admissão, 6 horas e em 24 horas também foram analisados com estes mesmos critérios, e então comparados com os achados tomográficos para avaliar a acurácia do UTC em identificar a expansão precoce da HIP nas primeiras 24 horas. Em especial, os volumes obtidos no UTC em 6 horas foram comparados aos achados do UTC da admissão hospitalar

para investigarmos se o UTC é ferramenta acurada em identificar expansão precoce da HIP, sem a necessidade da realização de exame tomográfico.

Para se assegurar o cumprimento dos pressupostos das diretrizes de Boas Práticas Clínicas, todos os dados coletados dos pacientes, sejam clínicos ou radiológicos, ou qualquer outra informação relevante, foram mantidos em computador acessado através de senha e utilizado apenas pelos pesquisadores, durante toda a duração deste estudo.

### 3.4. Desfechos clínicos avaliados

Em relação aos desfechos clínicos do estudo, o principal desfecho avaliado foi a mortalidade geral durante o tempo total de seguimento dos participantes no estudo, ou seja, durante os primeiros 3 meses após o ictus neurológico. Um segundo desfecho clínico avaliado foi a presença de deterioração neurológica precoce, sendo assim definida: aumento de 4 ou mais pontos na *NIHSS* ou queda de pelo menos 2 pontos na ECG entre a admissão hospitalar e a reavaliação clínica de 24-48 horas.

E ainda, foram realizadas reavaliações clínicas para identificação do grau de incapacidade funcional aos 3 meses, em todos os pacientes que receberam alta hospitalar, através do uso da eRm por avaliadores treinados e com certificação na aplicação desta escala, em reavaliações no ambulatório de doenças neurovasculares (ADNV) do HCFMRP-USP, conforme o protocolo assistencial do Serviço de Neurologia Vascular da nossa instituição. Estas avaliações ambulatoriais também foram realizadas de forma “cega” aos achados ultrassonográficos e tomográficos, por avaliadores que não participaram do manejo hospitalar de fase aguda dos pacientes. Segundo a eRm, os participantes da pesquisa são classificados com escores entre 0 a 6, sendo que aqueles que evoluem a óbito classificados com o score 6 (anexo C), conforme previamente descrito.<sup>123,124</sup> Estes dados foram coletados pelo pesquisador principal, através de consulta aos prontuários eletrônicos dos pacientes, apenas após a inclusão de todos os pacientes na pesquisa.

Assim, no presente estudo pretendemos avaliar se os valores de DBNO pelo USNO e também os demais parâmetros do UTC – em especial, o IP e a e-PIC – correlacionam-se com a deterioração neurológica precoce dos pacientes nas primeiras 24-48 horas, e ainda com os desfechos clínicos funcionais através da eRm e a mortalidade em 3 meses. Pretendemos avaliar também se há correlação do DBNO com as volumetrias das hemorragias intraparenquimatosas e a presença de HIC, esta última estimada de forma não-invasiva através do UTC.

### 3.5. Análises estatísticas

As variáveis contínuas foram descritas como suas médias e desvios-padrões (DP) ou medianas e respectivos intervalos interquartis (IIQ) e as variáveis categóricas descritas como porcentagens. Todas as variáveis numéricas foram analisadas quanto a sua distribuição normal através do teste de Kolmogorov-Smirnoff (teste da normalidade). As características basais foram analisadas através do teste T de Student para as variáveis numéricas e do teste  $\chi^2$  (qui-quadrado) para as variáveis categóricas com distribuição normal, e através dos testes não-paramétricos de Mann-Whitney e teste exato de Fisher, quando necessário.

As variáveis dependentes incluíram: DBNO, volume inicial da HIP pelo UTC na admissão hospitalar,  $6\pm 1$  hora e  $24\pm 6$  horas após a TC de crânio da admissão hospitalar. Já as variáveis independentes incluíram: volume da HIP na TC de crânio da admissão hospitalar e de 24 horas, ePIC pelo UTC, *NIHSS* e ECG na admissão hospitalar, 6 horas e 24 horas após a admissão, além do escore na eRm aos 3 meses.

Investigamos a correlação entre as volumetrias obtidas pelo UTC e pela TC de crânio nos exames da admissão hospitalar e de 24 horas. As correlações entre estes dados foram exploradas utilizando-se o coeficiente de correlação de Pearson. A concordância entre os dois métodos diagnósticos foi avaliada com coeficiente de correlação intraclass e o teste de Bland-Altman.

Na análise univariada, identificamos quais variáveis seriam preditoras de três desfechos clínicos principais previamente estabelecidos: mortalidade em 3 meses, mau desfecho clínico funcional (através de escores entre 4 e 6 na eRm) em 3 meses, e deterioração neurológica precoce, conforme os critérios previamente estabelecidos e já citados.

Após realizada a análise univariada, análises de regressão logística multivariada (método *backward*) foram conduzidas para se identificar os preditores independentes dos desfechos clínicos avaliados. Todas as variáveis testadas com p-valor  $\leq 0,05$  nas análises univariadas e julgadas como de interesse devido sua plausibilidade biológica foram incluídas nos modelos de regressão logística, excluindo-se as potenciais variáveis colineares, quando necessário. As análises multivariadas foram realizadas com modelos também adicionando outros fatores relacionados a piora neurológica, como idade, presença de febre, INR da admissão, uso de anticoagulantes, e presença do “sinal do ponto” na angioTC de crânio. Consideramos um p-valor  $\leq 0,05$  (bicaudal) como o limiar para definição de significância estatística, tanto nas análises univariadas quanto multivariadas. As análises estatísticas foram

realizadas com o uso do programa SPSS 28 (“IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp”).

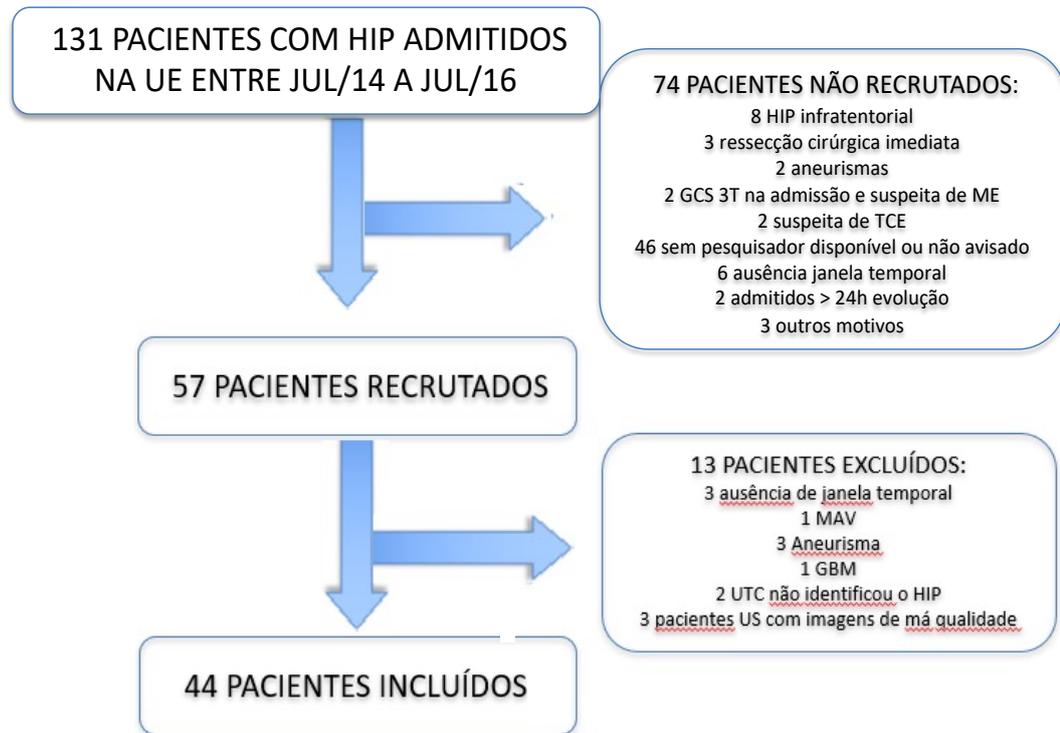
Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de nossa instituição e pelo CONEP, devido a colaboração internacional (Processo HCRP nº 16589/2013 e Parecer CONEP nº 681.726). A assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi obrigatória e obtida de todos os pacientes incluídos, com a garantia de anonimato no manejo das informações dos participantes. O processo de consentimento obedeceu às diretrizes de Boas Práticas Clínicas. Como na fase aguda do AVC hemorrágico, devido a gravidade clínica da doença, muitos pacientes estão impossibilitados de consentir na participação no estudo, a assinatura do TCLE também pôde ser obtida de um familiar próximo ou seu representante legal.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Características basais de todos os pacientes incluídos

No período entre julho/2014 e julho/2016, 131 pacientes com o diagnóstico confirmado de HIP aguda foram admitidos em nosso serviço. Entre estes, 74 pacientes não foram recrutados para a inclusão no estudo, sendo os principais motivos descritos a seguir (figura 8): nenhum pesquisador estava disponível para a inclusão e realização do exame de UTC/USNO de 46 pacientes na admissão hospitalar (devido admissões noturnas, e/ou em finais de semanas e feriados), ou então os pesquisadores não foram informados pela equipe de plantão presencial da neurologia sobre a possível elegibilidade; 8 pacientes apresentavam HIP infratentorial; 6 pacientes não apresentavam janelas acústicas temporais adequadas, diagnóstico este realizado já em avaliação ultrassonográfica pela equipe de plantão da neurologia vascular, antes mesmo da realização da TC de crânio admissional e a avaliação de elegibilidade pelos pesquisadores; 3 pacientes tinham HIP de grande volume, com desvio de linha média, sendo encaminhadas para tratamento neurocirúrgico imediato; 2 pacientes com HIP secundária a aneurisma roto intracraniano foram diagnosticados através de angioTC de crânio na admissão hospitalar; 2 pacientes foram admitidos com mais de 24 horas do início dos sintomas; 2 pacientes apresentavam HIP suspeita para etiologia traumática, conforme história e exame clínicos; 2 pacientes estavam em estado neurocrítico muito grave, admitidos em ECG 3 e intubados, com suspeita de morte encefálica já na admissão hospitalar; e 3 devido a outros motivos. Assim, 57 pacientes com HIP aguda foram consentidos e incluídos no estudo. Destes, mais 13 pacientes foram posteriormente excluídos, após a realização dos procedimentos do estudo, devido aos seguintes critérios: 3 pacientes, após serem considerados elegíveis, consentidos e incluídos, também foram diagnosticados com janelas temporais acústicas inadequadas; 3 pacientes foram diagnosticados com HIP secundária a aneurismas rotos e 1 paciente devido a uma malformação arteriovenosa (MAV), através de angioTC ou arteriografia intracranianas realizadas para investigação etiológica, mas com exames executados somente após as primeiras 24 horas da admissão; 1 paciente foi diagnosticado com HIP secundária a neoplasia intracraniana, sendo um glioblastoma multiforme confirmado em exame anatomopatológico; 3 pacientes foram excluídos devido a baixa qualidade das imagens ultrassonográficas adquiridas; e em 2 pacientes, apesar de adequadas janelas acústicas temporais, nenhuma HIP foi identificada pelo operador do UTC. Dessa forma, 44 pacientes foram finalmente incluídos nas análises.

Figura 8 – Fluxograma de inclusão dos pacientes.



Fonte: Dias e colaboradores, 2022.

A idade média foi de 62 ( $\pm 13$ ) anos, sendo que 12 (27%) eram mulheres e 33 (75%) pacientes eram da raça branca. Os fatores de risco para HIP mais frequentes foram HAS (75%), etilismo (57%) e tabagismo (36%). (tabela 1) Dentre os 44 pacientes incluídos, a taxa de uso prévio regular de antitrombóticos e estatinas foi baixa, sendo que apenas 4 (9%) pacientes estavam em uso de anticoagulantes orais (varfarina), 5 (11%) em uso de antiplaquetário (AAS) e 4 (9%) em uso de estatinas. Dentre os 33 pacientes hipertensos, um terço deles não estava fazendo uso de nenhuma terapia anti-hipertensiva, devido má adesão terapêutica. A taxa de AVC ou AIT prévio foi de apenas 7%, e 42 (95%) pacientes apresentavam eRm 0-2 anteriormente à participação no estudo. (tabela 1)

Os pacientes apresentavam à admissão hospitalar medianas da *NIHSS* e ECG de 17 (11-21) e 13 (11-15), respectivamente. O tempo mediano entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar foi de 4 (2,3-5,5) horas. O tempo médio entre a admissão hospitalar e a realização da TC de crânio admissional foi de 49,1 minutos, variando entre 3 e 149 minutos. A maior parte dos pacientes (89%) pontuavam 0-2 pontos no ICH score, sendo que apenas 5 (11%) pacientes pontuaram escores entre 3-4. Nenhum paciente pontuou escores entre 5 e 6. (tabela 1)

Tabela 1 – Características basais de todos os pacientes.

|                                   | N = 44             |
|-----------------------------------|--------------------|
| Sexo feminino (%)                 | 12 (27)            |
| Idade, média                      | 62 ( $\pm$ 13)     |
| Branco (%)                        | 33 (75)            |
| Hipertensão (%)                   | 33 (75)            |
| Diabetes (%)                      | 9 (20)             |
| Tabagismo (%)                     | 16 (36)            |
| Etilismo (%)                      | 25 (57)            |
| Hepatopatia crônica (%)           | 2 (4)              |
| AVC/AIT prévio (%)                | 3 (7)              |
| Uso de anticoagulante (%)         | 4 (9)              |
| Uso de AAS (%)                    | 5 (11)             |
| Uso de estatina (%)               | 4 (9)              |
| Terapia anti-hipertensiva (%)     | 22 (50)            |
| ERm prévia 0-2 (%)                | 42 (95)            |
| Tempo ictus-admissão (h), mediana | 4 (2,3-5,5)        |
| NIHSS, mediana                    | 17 (11-21)         |
| ECG, mediana                      | 13 (11-15)         |
| PA sistólica na admissão, média   | 176 ( $\pm$ 41)    |
| PA diastólica na admissão, média  | 104 ( $\pm$ 24)    |
| Glicemia na admissão, média       | 146 ( $\pm$ 55)    |
| HIP volume (ml), média            | 30,3 ( $\pm$ 32,8) |
| HIP volume (ml), mediana          | 16,5 (7,9-42,2)    |
| Hemovertebral (%)                 | 24 (55)            |
| Expansão do hematoma (%)          | 9 (20)             |
| ICH score (%)                     |                    |
| 0                                 | 12 (27)            |
| 1                                 | 12 (27)            |
| 2                                 | 15 (34)            |
| 3                                 | 4 (9)              |
| 4                                 | 1 (2)              |
| 5                                 | 0                  |
| 6                                 | 0                  |

AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: acidente isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; ECG: escala de coma de Glasgow; eRm: escala de Rankin modificada; HIP: hemorragia intraparenquimatosa; ICH: do inglês, *IntraCerebral Hemorrhage*; NIHSS: escala de AVC do *National Institute of Health*; PA: pressão arterial.

#### 4.2. Principais achados tomográficos

Em relação aos achados de volumetria dos exames tomográficos da admissão hospitalar, os volumes médio e mediano da HIP aferidos na TC de crânio pela planimetria foram de 30,3 ( $\pm$ 32,8) ml e 16,5 (7,9-42,2) ml, respectivamente, e 24 (55%) pacientes apresentavam HIV associada. (tabela 1) Nove (20%) pacientes apresentaram expansão precoce da HIP na TC de crânio controle de 24 horas, segundo os critérios previamente estabelecidos.

Todos os 3 diferentes examinadores tiveram excelente desempenho no cálculo das volumetrias aferidas através do método  $A \times B \times C / 2$ , quando comparados à planimetria, Os valores médios de volumetria obtidos foram de 29,6 ( $\pm$ 34,6) ml, 28,4 ( $\pm$ 30,3) ml e 33,3 ( $\pm$  40,6)

ml, para o neurologista vascular (FAD), a neurroradiologista (MCZZ) e o estudante de medicina (LBL), com CCI de 0,94 (IC 95% 0,89-0,97), de 0,93 (IC 95% 0,88-0,96) e de 0,90 (IC 95% 0,81-0,95), respectivamente. (tabela 2) Quando todas as médias de volumetrias da admissão hospitalar pela TC de crânio foram comparadas entre si, incluindo os resultados da planimetria e dos 3 diferentes examinadores, o CCI foi de 0,91 entre os dois métodos, o que configurou uma alta correlação entre o método convencional e a planimetria.

Quanto aos exames tomográficos de controle realizados em 24 horas, apenas 34 (77%) pacientes foram incluídos nesta análise. Como os objetivos das avaliações tomográficas de 24 horas eram avaliar a correlação entre a TC de crânio e o UTC, e também a identificação de expansão precoce da HIP, 10 pacientes não puderam ser avaliados devido a: 1) indicação de drenagem da HIP pela equipe de neurocirurgia dentro das primeiras 24 horas após a admissão hospitalar; e 2) óbito precoce. Dois dentre estes 10 pacientes, apesar de possuírem os dados tomográficos de 24 horas, também foram excluídos desta análise pois não puderam ser avaliados através do UTC controle de 24 horas, sendo um devido agitação psicomotora e outro devido recusa pelo paciente ou familiar/representante legal. Assim, o volume médio aferido da HIP pela TC de crânio controle em 24 horas nos 34 pacientes analisados foi de 21ml ( $\pm 20,4$ ).

#### 4.3. Principais achados do UTC e correlação com os achados tomográficos

No total, somados tanto os pacientes incluídos e os excluídos do estudo, 63 pacientes foram avaliados com o UTC para identificação da HIP aguda na admissão hospitalar. Destes, 9 não apresentavam janelas acústicas temporais adequadas, o que representou 14,3% da amostra. Dentre o total de pacientes com janelas acústicas temporais adequadas (n=54) o UTC pode identificar a HIP corretamente em 49 pacientes, apresentando uma sensibilidade de 90,7%. Nenhum paciente sem o diagnóstico de HIP na TC de crânio foi incluído neste estudo, assim, a especificidade do UTC não pode ser calculada.

Dentre os 44 pacientes de fato incluídos no estudo, o volume ultrassonográfico médio aferido da HIP foi de 31,6ml ( $\pm 25,8$ ) na admissão hospitalar, muito semelhante ao valor aferido pela planimetria na TC de crânio, de 30,3ml ( $\pm 32,8$ ), apresentando um excelente coeficiente de correlação ( $r=0,91$ ), o que evidencia uma alta correlação entre os dois métodos diagnósticos. O tempo médio entre a TC de crânio e a realização do UTC da admissão hospitalar foi de 49 ( $\pm 30,7$ ) minutos, em conformidade com o preconizado pelo protocolo do estudo. Já em relação aos diâmetros A, B e C da HIP aferidos no UTC da admissão hospitalar, quando analisados separadamente e comparados aos achados tomográficos, apenas o diâmetro A obteve uma alta

correlação, com  $r=0,8$  entre os dois métodos, enquanto entre os demais diâmetros B e C, houve uma moderada correlação ( $r=0,66$  e  $r=0,62$ , respectivamente).

Já em relação aos exames de UTC controles de 24 horas, apenas 34 (77%) pacientes puderam ser avaliados, conforme previamente descrito também para as análises tomográficas. Novamente, as principais razões para a impossibilidade de registro de UTC em 24 horas em 10 pacientes foram: 1) indicação de drenagem da HIP pela equipe de neurocirurgia nas primeiras 24 horas após a admissão hospitalar; 2) óbito precoce; e 3) a recusa do exame pelo paciente ou familiar/representante legal. O UTC de 24 horas não pode ser realizado ainda em 1 paciente devido a agitação psicomotora intensa em contexto de abstinência alcoólica, mesmo após manejo verbal, contenção no leito e uso de medicações sedativas, conforme nosso protocolo institucional de tratamento de delirium e houve 1 recusa do paciente ou familiar/representante legal. Dentre os 34 pacientes com dados obtidos pelo UTC de 24 horas, o volume ultrassonográfico médio aferido da HIP foi de 27,7ml ( $\pm 22,6$ ), ainda apresentando excelente correlação com a volumetria pela TC de crânio, de 21ml ( $\pm 20,4$ ), com um  $r=0,82$ . O tempo médio entre a TC de crânio e a realização do UTC foi de 3,6 ( $\pm 6,4$ ) horas nos exames controles de 24 horas. Já em relação aos diâmetros A, B e C no UTC controle de 24 horas, quando analisados separadamente e comparados aos achados tomográficos, apenas o diâmetro A obteve uma alta correlação, com  $r=0,84$  entre os dois métodos, enquanto entre os demais diâmetros B e C, houve uma moderada correlação ( $r=0,67$  e  $r=0,66$ , respectivamente), com achados bem similares aos obtidos na análise dos exames da admissão hospitalar anteriormente descritos. (Tabela 2)

Tabela 2 – Correlação entre os exames de UTC e TC de crânio.

|                          | TC crânio           | UTC                 | r    |
|--------------------------|---------------------|---------------------|------|
| Admissão (n=44)          |                     |                     |      |
| Diâmetro A, cm           | 4,05 ( $\pm 1,92$ ) | 4,35 ( $\pm 1,38$ ) | 0,80 |
| Diâmetro B, cm           | 3,07 ( $\pm 1,14$ ) | 3,09 ( $\pm 0,99$ ) | 0,66 |
| Diâmetro C, cm           | 3,53 ( $\pm 1,27$ ) | 3,94 ( $\pm 1,16$ ) | 0,62 |
| Volume HIP (ml), média   | 30,3 ( $\pm 32,8$ ) | 31,6 ( $\pm 25,8$ ) | 0,91 |
| Volume HIP (ml), mediana | 16,5 (7,9-42,2)     | 25,9 (14,8-42,1)    |      |
| 24 horas (n=34)          |                     |                     |      |
| Diâmetro A, cm           | 3,56 ( $\pm 1,47$ ) | 4,09 ( $\pm 1,30$ ) | 0,84 |
| Diâmetro B, cm           | 2,92 ( $\pm 0,88$ ) | 3,12 ( $\pm 0,83$ ) | 0,67 |
| Diâmetro C, cm           | 3,26 ( $\pm 1,10$ ) | 3,72 ( $\pm 1,01$ ) | 0,66 |
| Volume HIP (ml), média   | 21 ( $\pm 20,4$ )   | 27,7 ( $\pm 22,6$ ) | 0,82 |
| Volume HIP (ml), mediana | 12,5 (7,6-27,8)     | 23,2 (12,1-33,2)    |      |

HIP: hemorragia intraparenquimatosa; ml: mililitros; r: coeficiente de correlação de Pearson; TC: tomografia computadorizada; UTC: ultrassom transcraniano.

Trinta e dois (73%) pacientes foram também submetidos ao exame de UTC em 6 horas, e em 4 (12%) destes pacientes foi identificada expansão precoce da HIP. Dentre os 9 pacientes que apresentaram expansão da HIP nas primeiras 24 horas identificadas pela TC de crânio, 6 (67%) pacientes haviam sido avaliados pelo UTC de 6 horas, e em 4 (44%) a expansão foi corretamente identificada pelo UTC de 6 horas. Em outros 2 (22%) pacientes com expansão da HIP na TC de 24 horas, apesar da expansão não ter sido detectada no UTC de 6 horas, ela pode então ser detectada no UTC de 24 horas. Em 2 pacientes, o UTC não pode detectar a expansão da HIP, tanto no exame de 6 horas como no de 24 horas. Isto ocorreu em especial devido aos pequenos volumes iniciais da HIP nesses 2 pacientes, ambos com aumentos absolutos de menos de 10ml em 24 horas, o que pode ter limitado a sensibilidade do UTC em identificar essas pequenas expansões. Um paciente apresentou deterioração neurológica muito precoce, tendo sido submetido a TC de crânio emergencial, identificado expansão muito significativa da HIP, e encaminhado imediatamente ao centro cirúrgico para drenagem cirúrgica de urgência, sem que o UTC pudesse ter sido repetido. Portanto, dentre os 8 pacientes que apresentaram expansão precoce da HIP no exame de TC de crânio controle de 24 horas e nos quais o UTC controle pode ser realizado, 6 (75%) também puderam ser identificados pelo UTC, sendo que em 4 (50%) o diagnóstico da expansão pode ser realizado mais precocemente, antes mesmo do surgimento de deterioração neurológica significativa.

Além da identificação de expansão precoce da HIP, o UTC também foi realizado em 39 (89%) pacientes para a identificação não-invasiva da HIC na admissão hospitalar através da e-PIC e da avaliação do IP. Dentre estes, assumindo um critério de PIC > 20mmHg na e-PIC no hemisfério ipsilateral à HIP, 31 (79,5%) pacientes foram identificados como portadores de HIC. Se o critério utilizado fosse a PIC > 20mmHg na média da e-PIC em ambos os hemisférios, 30 (77%) pacientes apresentavam HIC. E, quando assumimos um critério para HIC de PIC > 25mmHg no hemisfério ipsilateral e na média entre os hemisférios, 22 (56%) pacientes e 25 (64%) pacientes foram identificados com HIC na admissão hospitalar. Já em relação ao IP, consideramos um valor >1,2 como critério indicativo da presença de HIC, tendo sido identificada em 15 (38%) pacientes. Esses dados demonstram uma provável alta frequência de HIC nos pacientes com HIP aguda admitidos em nosso serviço.

O USNO pôde ser realizado com sucesso na admissão hospitalar em todos os 44 pacientes incluídos. Já em relação aos exames de 24 horas, apenas 34 pacientes foram avaliados pelo USNO, sendo que os motivos para não realização deste protocolo foram os mesmos referidos acima em relação aos exames de volumetria pelo UTC. O DBNO ipsilateral não teve

boa correlação com a volumetria da HIP pela TC de crânio, tanto na avaliação da admissão hospitalar ( $r=0,14$ ;  $p=0,39$ ) quanto nos exames controles de 24 horas ( $r=0,19$ ;  $p=0,30$ ). A análise do DBNO contralateral apresentou resultados semelhantes, assim como a e-PIC também não apresentou boa correlação com as volumetrias da HIP pela TC de crânio, tanto na admissão hospitalar quanto nos controles de 24 horas. Não houve nenhuma complicação clínica relacionada à realização do protocolo do UTC/USNO. Os achados do USNO da admissão hospitalar, 6 horas e 24 horas foram então analisados em relação aos desfechos clínicos primários e secundários previamente estabelecidos em nosso protocolo.

#### 4.4. O desfecho primário: avaliação de mortalidade e os preditores de mortalidade

A mortalidade geral da população do estudo foi de 41% (18 pacientes) em 3 meses. Através da análise univariada, dentre todas as características basais avaliadas, encontramos os seguintes preditores de mortalidade em 3 meses: DM ( $p=0,02$ ) e glicemia da admissão hospitalar ( $p=0,01$ ), *NIHSS* ( $p=0,003$ ) e ECG ( $p=0,003$ ) na admissão hospitalar, o volume da HIP na admissão hospitalar ( $p=0,004$ ), a presença de HIC no hemisfério contralateral à HIP pela e-PIC na admissão hospitalar ( $p=0,007$ ) e o DBNO ipsilateral à HIP na admissão hospitalar ( $p=0,02$ ). A ocorrência de deterioração neurológica precoce também foi um significativo preditor de mortalidade ( $p=0,007$ ). Houve também uma diferença estatisticamente significativa, com menor taxa de fumantes no grupo dos pacientes que evoluíram a óbito ( $p=0,03$ ). Não foram encontradas outras diferenças significativas nas características basais entre os 2 grupos. Também houve uma tendência de maior frequência de AVC/AIT prévio ( $p=0,06$ ) e maior DBNO contralateral à HIP na admissão hospitalar ( $p=0,09$ ) no grupo de pacientes que evoluíram a óbito, mas sem atingir significância estatística. (Tabela 3) Durante a análise multivariada, avaliamos dois modelos diferentes de regressão logística, com a exclusão das potenciais variáveis colineares: no modelo 1, as variáveis DM e a *NIHSS* foram excluídas do modelo final, (Tabela 4) e o DBNO ipsilateral à HIP permaneceu como um preditor independente de mortalidade aos 3 meses (OR 6,24; IC 95% 1,18-33,01;  $p=0,03$ ). O volume da HIP na TC de crânio da admissão hospitalar também foi um potencial preditor independente de mortalidade (OR 4,04; IC 95% 0,96-17,01;  $p=0,06$ ) nesse modelo, mas sem atingir a significância estatística. (Tabela 4) Já no modelo 2 de análise multivariada, as variáveis DM e ECG foram excluídas do modelo, e então o DBNO ipsilateral à HIP também permaneceu como um preditor independente de mortalidade aos 3 meses (OR 6,25; IC 95% 1,07-36,35;  $p=0,04$ ).

A *NIHSS* também foi preditor independente de mortalidade aos 3 meses (OR 1,15; IC 95% 1,03-1,28;  $p=0,01$ ) neste modelo. (Tabela 5)

Tabela 3 – Características basais dos pacientes segundo a mortalidade em 3 meses.

|   | Vivos (n=26)     | Óbitos (n=18)    | p-valor      |
|---|------------------|------------------|--------------|
| Sexo feminino (%)                       | 7 (27)           | 5 (28)           | 1,0          |
| Idade, média                            | 61 ± 13          | 64 ± 13          | 0,30         |
| Branco (%)                              | 18 (69)          | 14 (78)          | 0,75         |
| Hipertensão (%)                         | 20 (77)          | 13 (72)          | 0,74         |
| Diabetes (%)                            | 2 (8)            | 7 (39)           | <b>0,02</b>  |
| Tabagismo ativo (%)                     | 13 (50)          | 3 (17)           | <b>0,03</b>  |
| Etilismo ativo (%)                      | 16 (61)          | 9 (50)           | 0,45         |
| Hepatopatia crônica (%)                 | 0                | 2 (11)           | 0,16         |
| Obesidade (%)                           | 4 (15)           | 4 (22)           | 0,70         |
| Insuficiência cardíaca (%)              | 2 (8)            | 5 (28)           | 0,10         |
| AVC/AIT prévio (%)                      | 0                | 3 (17)           | 0,06         |
| Uso de anticoagulante (%)               | 1 (4)            | 3 (17)           | 0,29         |
| Uso de AAS (%)                          | 2 (8)            | 3 (17)           | 0,39         |
| Uso de estatina (%)                     | 1 (4)            | 3 (17)           | 0,29         |
| Terapia anti-hipertensiva (%)           | 12 (46)          | 10 (55)          | 0,54         |
| ERm prévia 0-2 (%)                      | 25 (96)          | 17 (94)          | 1,0          |
| Tempo ictus-admissão (h), mediana       | 3.8 (2.7-4.6)    | 4 (2,3-5,7)      | 0,20         |
| <i>NIHSS</i> , mediana                  | 15 (10-18)       | 19 (18-26)       | <b>0,003</b> |
| ECG, mediana                            | 14 (12-15)       | 12 (11-14)       | <b>0,003</b> |
| PA sistólica na admissão, média         | 182 ± 35         | 168 ± 48         | 0,35         |
| PA diastólica na admissão, média        | 109 ± 23         | 97 ± 24          | 0,23         |
| Glicemia na admissão, média             | 129 ± 45         | 169 ± 62         | <b>0,01</b>  |
| Volume da HIP na admissão (ml), média   | 20 ± 24          | 44 ± 42          | <b>0,004</b> |
| Volume da HIP na admissão (ml), mediana | 10 (5-23)        | 36 (10-59)       |              |
| Hemoverículo (%)                        | 13 (50)          | 11 (61)          | 0,47         |
| Desvio de linha média (%)               | 14 (54)          | 11 (61)          | 0,63         |
| Expansão do hematoma (%)                | 4 (15)           | 5 (28)           | 0,45         |
| Deterioração neurológica                | 9 (35)           | 14 (78)          | <b>0,007</b> |
| <i>ICH</i> escore (%)                   |                  |                  |              |
| 0                                       | 10 (38)          | 2 (11)           |              |
| 1                                       | 7 (27)           | 5 (28)           |              |
| 2                                       | 7 (27)           | 8 (44)           | 0,24         |
| 3                                       | 2 (8)            | 2 (11)           |              |
| 4                                       | 0                | 1 (6)            |              |
| DBNO (mm), mediana                      |                  |                  |              |
| Ipsilateral                             | 5,40 (5,30-5,56) | 5,73 (5,41-6,12) | <b>0,02</b>  |
| Contralateral                           | 5,26 (5,01-5,61) | 5,40 (5,23-5,69) | 0,09         |
| IP, mediana                             |                  |                  |              |
| Ipsilateral                             | 1,10 (1,00-1,31) | 1,13 (1,00-1,78) | 0,94         |
| Contralateral                           | 1,01 (0,97-1,14) | 1,00 (1,00-1,20) | 0,73         |

AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: acidente isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; DBNO: diâmetro da bainha do nervo óptico; ECG: escala de coma de Glasgow; eRm: escala de Rankin modificada; HIP: hemorragia intraparenquimatosa; ICH: do inglês, *IntraCerebral Hemorrhage*; *NIHSS*: escala de AVC do *National Institute of Health*; PA: pressão arterial.

Analisamos o DBNO ipsilateral à HIP como preditor de mortalidade em 3 meses através da construção de uma curva ROC (do inglês, *receiver operating characteristic curve, ROC curve*), e ele apresentou uma área abaixo da curva (do inglês, *area under the curve - AUC*) de 0,71 (IC 95% 0,54-0,88;  $p=0,02$ ), o que configura um bom desempenho desse método diagnóstico. Um valor de DBNO ipsilateral à HIP  $\geq 5,6$ mm foi o ponto de corte capaz de prever com maior acurácia a mortalidade em 3 meses, com uma sensibilidade de 72% e especificidade de 83%. (figura 9)

Tabela 4 – Preditores independentes de mortalidade em 3 meses na análise multivariada: modelo 1.

|                                 | <b>OR</b> | <b>IC 95%</b> | <b>p-valor</b> |
|---------------------------------|-----------|---------------|----------------|
| DBNO Ipsilateral                | 6,24      | 1,18 -33,01   | <b>0,03</b>    |
| Volume da HIP na TC da admissão | 4,04      | 0,96-17,01    | 0,06           |
| Escala de coma de Glasgow       | 0,88      | 0,64-1,20     | 0,41           |

DBNO: diâmetro da bainha do nervo óptico; HIP: hemorragia intraparenquimatosa; TC: tomografia computadorizada.

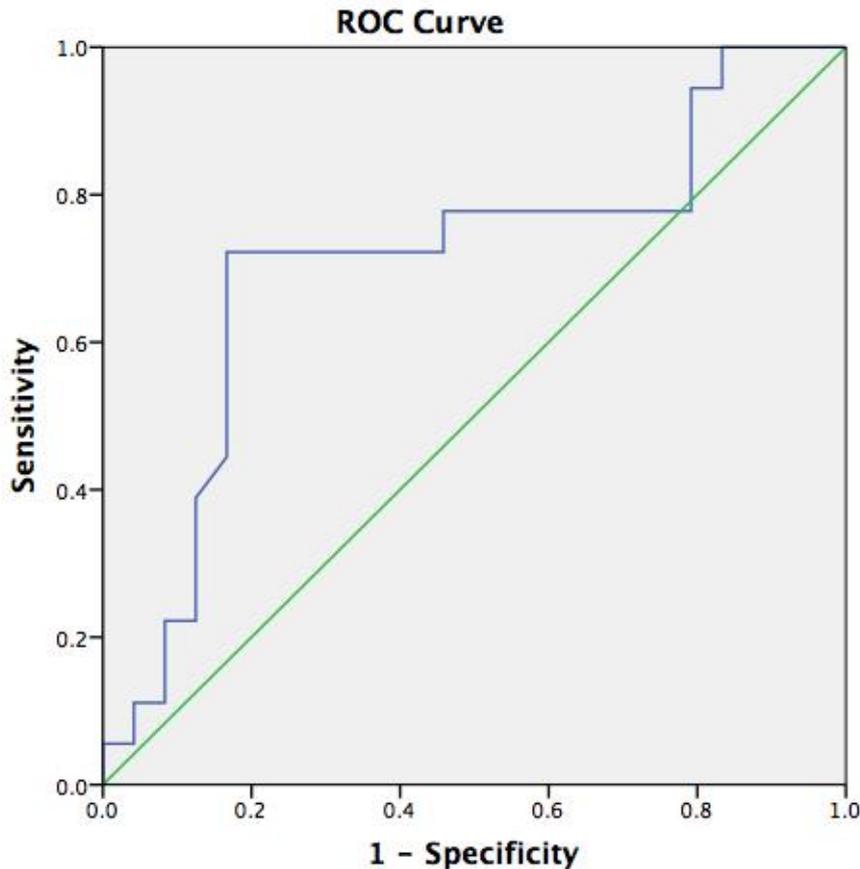
Posteriormente, além das análises dos achados ultrassonográficos na admissão hospitalar, os achados de USNO e do UTC realizados em 6 horas e 24 horas também foram avaliados quanto a sua possível relação com a mortalidade em 3 meses. No entanto, nenhum outro achado do USNO/UTC, tanto nos exames de 6 horas quanto em 24 horas, provou-se ser um bom preditor de mortalidade ( $p>0,05$ ).

Tabela 5 – Preditores independentes de mortalidade em 3 meses na análise multivariada: modelo 2.

|                                 | <b>OR</b> | <b>IC 95%</b> | <b>p-valor</b> |
|---------------------------------|-----------|---------------|----------------|
| DBNO Ipsilateral                | 6,25      | 1,07-36,35    | <b>0,04</b>    |
| <i>NIHSS</i>                    | 1,15      | 1,03-1,28     | <b>0,01</b>    |
| Glicemia na admissão            | 1,003     | 0,99-1,02     | 0,73           |
| Volume da HIP na TC da admissão | 1,01      | 0,98-1,05     | 0,39           |
| Idade                           | 1,02      | 0,96-1,09     | 0,48           |

AVC: acidente vascular cerebral; DBNO: diâmetro da bainha do nervo óptico; HIP: hemorragia intraparenquimatosa; *NIHSS: National Institute of Health stroke scale*; TC: tomografia computadorizada.

Figura 9 – Curva ROC do DBNO ipsilateral à HIP em relação a mortalidade em 3 meses.



Fonte: Dias e colaboradores, 2022.

#### 4.5. Avaliação dos preditores de maus desfechos clínicos funcionais em 3 meses

Trinta e um pacientes tiveram um escore 4-6 na eRm em 3 meses, com uma taxa geral de mau desfecho clínico funcional de 70,4%. Através da análise univariada, dentre todas características basais avaliadas, encontramos os seguintes preditores de maus desfechos clínicos funcionais em 3 meses: glicemia da admissão hospitalar ( $p=0,004$ ), *NIHSS* da admissão hospitalar ( $p=0,007$ ), o volume inicial da HIP ( $p=0,003$ ) e a presença de DLM ( $p=0,02$ ) na TC de crânio da admissão hospitalar, a presença de HIC no hemisfério contralateral ( $p=0,05$ ) à HIP pela e-PIC na admissão hospitalar, o DBNO ipsilateral à HIP na admissão hospitalar ( $p=0,01$ ), além ainda da presença de DLM ( $p=0,04$ ) na TC de crânio controle de 24 horas. A ocorrência de deterioração neurológica precoce ( $p=0,002$ ) também foi um significativo preditor de maus desfechos clínicos funcionais em 3 meses. A presença de HIC no hemisfério ipsilateral à HIP pela e-PIC na admissão hospitalar ( $p=0,07$ ), apesar de mais frequente, não foi significativamente associado a maus desfechos clínicos em 3 meses. Não foram encontradas outras diferenças significativas nas características basais entre os 2 grupos. (Tabela 6) Após

análise multivariada, através de regressão logística, com exclusão das variáveis colineares, o DBNO ipsilateral à HIP permaneceu como um preditor independente de maus desfechos clínicos funcionais em 3 meses (OR 8,94; IC 95% 1,18-67,70; p=0,03), assim como também a *NIHSS* (OR 1,21; IC 95% 1,04-1,41; p=0,02). (Tabela 7)

Tabela 6 – Características basais dos pacientes segundo os desfechos clínicos funcionais em 3 meses.

|                                   | Erm 0-3 (n=13)   | ERm (n=31)       | p-valor      |
|-----------------------------------|------------------|------------------|--------------|
| Sexo feminino (%)                 | 4 (31)           | 8 (26)           | 0,73         |
| Idade, média                      | 59 ± 12          | 64 ± 13          | 0,19         |
| Branco (%)                        | 9 (69)           | 23 (74)          | 0,78         |
| Hipertensão (%)                   | 11 (85)          | 22 (71)          | 0,34         |
| Diabetes (%)                      | 1 (8)            | 8 (26)           | 0,24         |
| Tabagismo ativo (%)               | 7 (54)           | 9 (29)           | 0,12         |
| Etilismo ativo (%)                | 9 (69)           | 16 (52)          | 0,28         |
| Hepatopatia crônica (%)           | 0                | 2 (6)            | 1,0          |
| Obesidade (%)                     | 1 (8)            | 7 (22)           | 0,40         |
| Insuficiência cardíaca (%)        | 2 (15)           | 5 (16)           | 1,0          |
| AVC/AIT prévio (%)                | 0                | 3 (10)           | 0,54         |
| Uso de anticoagulante (%)         | 1 (8)            | 3 (10)           | 1,0          |
| Uso de AAS (%)                    | 2 (15)           | 3 (10)           | 0,62         |
| Uso de estatina (%)               | 1 (8)            | 3 (10)           | 1,0          |
| Terapia anti-hipertensiva (%)     | 7 (54)           | 15 (48)          | 0,74         |
| ERm prévia 0-2 (%)                | 12 (92)          | 30 (97)          | 0,42         |
| Tempo ictus-admissão (h), mediana | 3,9 (3,0-4,6)    | 4,0 (2,3-5,7)    | 1,0          |
| <i>NIHSS</i> , mediana            | 12 (8-16)        | 18 (15-23)       | <b>0,007</b> |
| ECG, mediana                      | 14 (12-15)       | 13 (11-14)       | 0,51         |
| PA sistólica na admissão, média   | 185 ± 19         | 172 ± 47         | 0,84         |
| PA diastólica na admissão, média  | 111 ± 20         | 101 ± 25         | 0,84         |
| Glicemia na admissão, média       | 112 ± 21         | 159 ± 59         | <b>0,004</b> |
| HIP volume (ml), média            | 14 ± 19          | 36 ± 37          | <b>0,01</b>  |
| HIP volume (ml), mediana          | 5 (4-17)         | 20 (10-54)       | <b>0,002</b> |
| Desvio de linha média (%)         | 4 (31)           | 21 (68)          | <b>0,04</b>  |
| Hemoverículo (%)                  | 5 (38)           | 19 (61)          | 0,20         |
| Expansão do hematoma (%)          | 2 (15)           | 7 (22)           | 0,70         |
| Deterioração neurológica          | 2 (15)           | 21 (68)          | <b>0,002</b> |
| <i>ICH</i> escore (%)             |                  |                  | 0,12         |
| 0                                 | 7 (54)           | 5 (16)           |              |
| 1                                 | 3 (23)           | 9 (29)           |              |
| 2                                 | 2 (15)           | 13 (42)          |              |
| 3                                 | 1 (8)            | 3 (10)           |              |
| 4                                 | 0                | 1 (3)            |              |
| DBNO (mm), mediana                |                  |                  |              |
| Ipsilateral                       | 5,40 (5,30-5,53) | 5,63 (5,36-5,97) | <b>0,01</b>  |
| Contralateral                     | 5,27 (5,13-5,36) | 5,46 (5,20-5,67) | 0,15         |
| IP, mediana                       |                  |                  | 0,66         |
| Ipsilateral                       | 1,10 (1,0-1,31)  | 1,13 (1,0-1,78)  | 0,72         |
| Contralateral                     | 1,01 (0,97-1,14) | 1,0 (1,0-1,20)   |              |

AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: acidente isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; DBNO: diâmetro da bainha do nervo óptico; ECG: escala de coma de Glasgow; eRm: escala de Rankin modificada; HIP: hemorragia intraparenquimatosa; ICH: do inglês, *IntraCerebral Hemorrhage*; *NIHSS*: escala de AVC do *National Institute of Health*; PA: pressão arterial.

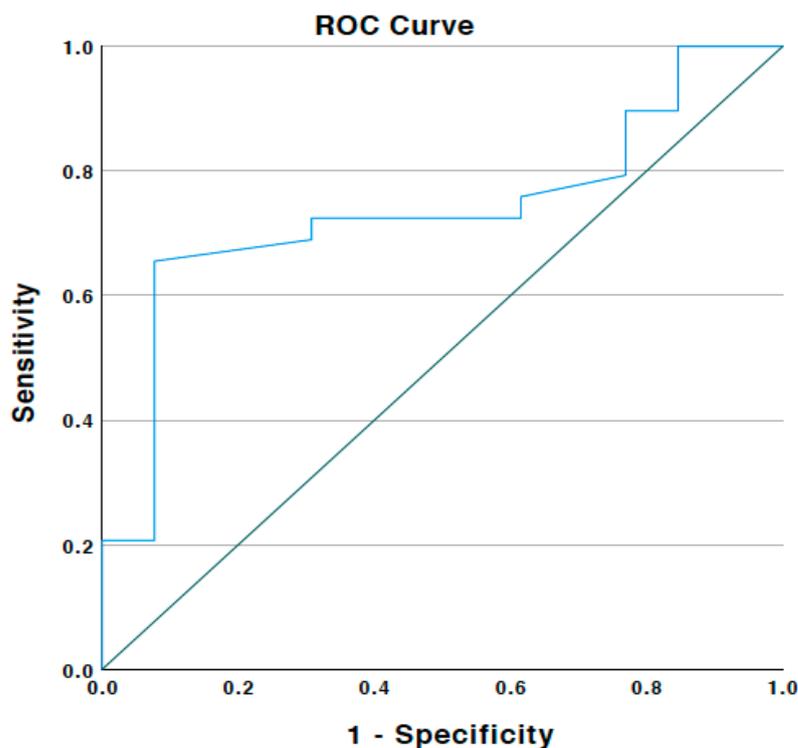
Também avaliamos o DBNO ipsilateral à HIP como preditor de desfechos clínicos funcionais em 3 meses através da construção de uma curva *ROC*, e ele apresentou uma *AUC* de 0,74 (IC 95% 0,58-0,89;  $p=0,01$ ), o que configura um bom desempenho desse método diagnóstico. Um valor de DBNO ipsilateral à HIP  $\geq 5,5\text{mm}$  foi o ponto de corte capaz de prever com maior acurácia o mau desfecho clínico funcional em 3 meses, com uma sensibilidade de 65% e especificidade de 92%. (figura 10)

Tabela 7 – Preditores independentes de mau desfecho funcional em 3 meses na análise multivariada.

|                                 | <b>OR</b> | <b>IC 95%</b> | <b>p-valor</b> |
|---------------------------------|-----------|---------------|----------------|
| DBNO Ipsilateral                | 8,94      | 1,18 -67,70   | <b>0,03</b>    |
| <i>NIHSS</i>                    | 1,21      | 1,04-1,41     | <b>0,02</b>    |
| Volume da HIP na TC da admissão | 1,02      | 0,97-1,06     | 0,47           |

AVC: acidente vascular cerebral; DBNO: diâmetro da bainha do nervo óptico; HIP: hemorragia intraparenquimatosa; *NIH*: *National Institute of Health stroke scale*; TC: tomografia computadorizada.

Figura 10 – Curva ROC do DBNO ipsilateral à HIP em relação a desfecho clínico funcional em 3 meses.



Fonte: Dias e colaboradores, 2022.

Posteriormente, além das análises dos achados ultrassonográficos na admissão hospitalar, os achados de USNO e do UTC realizados em 6 horas e 24 horas também foram avaliados quanto a sua possível relação com os desfechos clínicos funcionais em 3 meses. No entanto, nenhum outro achado do USNO/UTC, tanto nos exames de 6 horas quanto em 24 horas, mostrou-se ser um bom preditor de maus desfechos clínicos funcionais em 3 meses, através da eRm ( $p>0,05$ ).

#### 4.6. Avaliação de expansão da HIP e deterioração neurológica precoce

Vinte e três (52,2%) pacientes apresentaram deterioração neurológica nas primeiras 24-48 horas segundo os nossos critérios previamente estabelecidos. A ocorrência de deterioração neurológica precoce foi um significativo preditor de mortalidade ( $p=0,007$ ) e maus desfechos clínicos funcionais ( $p=0,002$ ) em 3 meses. Destes 23 pacientes, 6 (26%) foram submetidos a craniotomia e drenagem da HIP após a admissão hospitalar e durante a reavaliação clínica de 24 horas estavam intubados e sob sedação contínua. Dentre estes 6 pacientes operados, 3 foram devido ao grande volume inicial da HIP na TC de crânio da admissão hospitalar, e 3 devido a significativa expansão precoce. Seis (26%) pacientes adicionais também tiveram expansão precoce da HIP dentro das primeiras 24 horas da admissão hospitalar e posterior deterioração neurológica, mas não foram abordados cirurgicamente pela equipe de neurocirurgia. Sete (30%) pacientes foram intubados devido a insuficiência respiratória aguda por suspeita de broncoaspiração, e assim estavam também intubados e sob sedação contínua na reavaliação clínica de 24 horas. Um (4%) paciente com HIV extensa desenvolveu hidrocefalia aguda, com necessidade de derivação ventricular externa, mas ainda assim acabou evoluindo a óbito de forma muito precoce, antes mesmo da reavaliação clínica de 24 horas. Um (4%) paciente com HIP de grande volume (180ml) na admissão hospitalar evoluiu com hipertensão intracraniana refratária e óbito precoce nas primeiras horas de internação hospitalar, enquanto ainda aguardava a intervenção neurocirúrgica, e 2 (9%) pacientes tiveram deterioração neurológica sem causa aparente, mas possivelmente devido ao surgimento e posterior aumento progressivo de edema perilesional, com a presença de pequeno efeito massa em ambos os casos, nas avaliações tomográficas controles ao longo da internação.

Tabela 8 – Características basais dos pacientes em relação à deterioração neurológica precoce.

|                                   | Não (n=21)       | Sim (n=23)       | p-valor      |
|-----------------------------------|------------------|------------------|--------------|
| Sexo feminino (%)                 | 4 (19)           | 8 (35)           | 0,32         |
| Idade, média                      | 64 ± 14          | 61 ± 13          | 0,45         |
| Branco (%)                        | 15 (71)          | 17 (74)          | 0,90         |
| Hipertensão (%)                   | 15 (71)          | 18 (78)          | 0,60         |
| Diabetes (%)                      | 0                | 9 (39)           | <b>0,002</b> |
| Tabagismo ativo (%)               | 10 (48)          | 6 (26)           | 0,14         |
| Etilismo ativo (%)                | 13 (62)          | 12 (52)          | 0,51         |
| Hepatopatia crônica (%)           | 0                | 2 (9)            | 0,49         |
| Obesidade (%)                     | 3 (14)           | 5 (22)           | 0,70         |
| Insuficiência cardíaca            | 2 (10)           | 5 (22)           | 0,42         |
| AVC/AIT prévio (%)                | 0                | 3 (13)           | 0,23         |
| Uso de anticoagulante (%)         | 0                | 4 (17)           | 0,11         |
| Uso de AAS (%)                    | 3 (14)           | 2 (9)            | 0,66         |
| Uso de estatina (%)               | 0                | 4 (17)           | 0,11         |
| Terapia anti-hipertensiva (%)     | 9 (43)           | 13 (57)          | 0,36         |
| ERm prévia 0-2 (%)                | 21 (100)         | 21 (91)          | 0,39         |
| Tempo ictus-admissão (h), mediana | 3,9 (2,6-4,6)    | 4,0 (2,3-6,2)    | 0,76         |
| NIHSS, mediana                    | 16 (9-18)        | 19 (15-23)       | <b>0,01</b>  |
| ECG, mediana                      | 14 (13-15)       | 12 (10-14)       | 0,13         |
| PA sistólica na admissão, média   | 176 ± 39         | 177 ± 43         | 0,92         |
| PA diastólica na admissão, média  | 102 ± 25         | 105 ± 23         | 0,65         |
| Glicemia na admissão, média       | 119 ± 21         | 171 ± 66         | <b>0,004</b> |
| TC de crânio admissão             |                  |                  |              |
| HIP volume (ml), média            | 19 ± 22          | 39 ± 41          | <b>0,02</b>  |
| HIP volume (ml), mediana          | 9 (5-18)         | 25 (10-51)       |              |
| Desvio de linha média (%)         | 8 (38)           | 17 (74)          | <b>0,03</b>  |
| Hemoverículo (%)                  | 9 (43)           | 15 (65)          | 0,14         |
| Expansão do hematoma (%)          | 5 (24)           | 4 (18)           | 0,72         |
| ICH score (%)                     |                  |                  |              |
| 0                                 | 10 (48)          | 2 (9)            |              |
| 1                                 | 5 (24)           | 7 (30)           |              |
| 2                                 | 5 (24)           | 10 (43)          | <b>0,01</b>  |
| 3                                 | 0                | 4 (18)           |              |
| 4                                 | 1 (4)            | 0                |              |
| DBNO (mm), mediana                |                  |                  |              |
| Ipsilateral                       | 5,40 (5,28-5,71) | 5,61 (5,40-5,97) | 0,13         |
| Contralateral                     | 5,30 (5,01-5,65) | 5,41 (5,17-5,66) | 0,47         |
| IP, mediana                       |                  |                  |              |
| Ipsilateral                       | 1,05 (1,0-1,13)  | 1,28 (1,0-1,79)  | 0,13         |
| Contralateral                     | 1,0 (0,95-1,04)  | 1,07 (1,0-1,42)  | 0,12         |

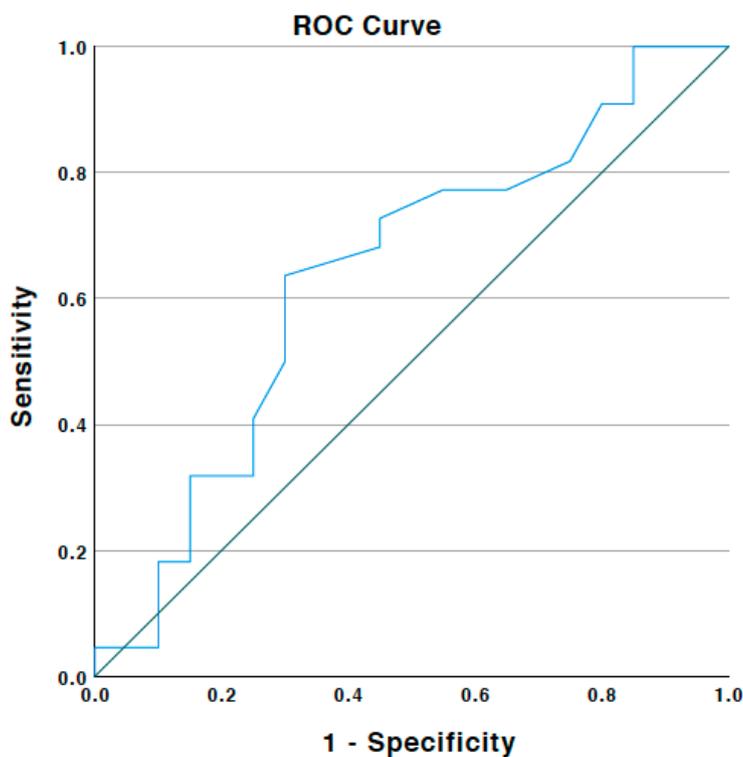
AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: acidente isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; DBNO: diâmetro da bainha do nervo óptico; ECG: escala de coma de Glasgow; eRm: escala de Rankin modificada; HIP: hemorragia intraparenquimatosa; ICH: do inglês, *IntraCerebral Hemorrhage*; NIHSS: do inglês, *National Institute of Health stroke scale*; PA: pressão arterial.

Através da análise univariada, dentre todas características basais avaliadas na admissão hospitalar, encontramos os seguintes preditores de deterioração neurológica precoce: DM ( $p=0,002$ ) e a glicemia da admissão hospitalar ( $p=0,004$ ), a NIHSS na admissão hospitalar ( $p=0,01$ ), o volume inicial da HIP ( $p=0,02$ ) e a presença de DLM na TC de crânio da admissão hospitalar ( $p=0,03$ ), o ICH score ( $p=0,01$ ) e a presença de HIC no hemisfério ipsilateral

( $p=0,02$ ) e contralateral ( $p=0,05$ ) à HIP pela e-PIC no exame de 6 horas. (Tabela 8) Não foram encontradas outras diferenças significativas nas características basais entre os 2 grupos. Após análise multivariada, através de regressão logística, com exclusão das variáveis colineares, a glicemia da admissão hospitalar foi o único preditor independente de deterioração neurológica precoce (OR 1,04; IC 95% 1,001-1,07;  $p=0,01$ ). Nenhum achado ultrassonográfico, tanto na admissão hospitalar quanto em 6 horas, provou-se ser um bom preditor de deterioração neurológica precoce em 24-48 horas.

Em relação aos achados do USNO, tanto o DBNO ipsilateral quanto contralateral à HIP da admissão hospitalar não foram capazes de prever a deterioração neurológica precoce ( $p>0,05$ ). Na avaliação do DBNO ipsilateral à HIP como preditor de deterioração neurológica precoce através da construção de uma curva *ROC*, a *AUC* do DBNO ipsilateral à HIP da admissão hospitalar foi de 0,64 (IC 95% 0,47-0,81;  $p=0,13$ ). Um valor de DBNO ipsilateral à HIP  $\geq 5,5$ mm foi o ponto de corte capaz de prever com maior acurácia a deterioração neurológica precoce, com uma sensibilidade de 64% e especificidade de 70%. (figura 11)

Figura 11 – Curva ROC do DBNO ipsilateral à HIP em relação a deterioração neurológica precoce.



Fonte: Dias e colaboradores, 2022.

## 5. DISCUSSÃO

O AVC hemorrágico do tipo HIP aguda possui uma elevada morbimortalidade, confirmada também em nossa casuística, onde 70,4% dos pacientes evoluíram a óbito ou apresentaram incapacidade moderada a grave na avaliação de 3 meses, caracterizados através de pontuações entre 4-6 na eRm. Já a taxa de mortalidade em 3 meses foi de 41% em nosso estudo, bastante similar aos dados da literatura internacional, que historicamente apontam uma mortalidade de aproximadamente 40% em 30 dias, podendo chegar a 50-60% em 1 ano.<sup>16-18</sup> A mortalidade do presente estudo também foi muito semelhante a uma coorte retrospectiva prévia de pacientes com HIP aguda primária do nosso próprio serviço, realizada por Silva e colaboradores em 2010, onde uma mortalidade de 45,8% foi encontrada no mesmo período de 3 meses.<sup>25</sup> Já em relação aos maus desfechos clínicos funcionais, a taxa de 70,4% em nosso estudo foi um pouco inferior à taxa de 85,4% no mesmo estudo de Silva e colaboradores. Essa pequena redução de óbitos e incapacitados graves pode ser explicada pelo fato de pacientes clinicamente muito graves na admissão hospitalar terem sido excluídos, de acordo com o protocolo do presente estudo. A melhora de alguns fatores hospitalares relacionados ao tratamento de pacientes com HIP aguda, como um maior acesso a leitos de UTI, equipes com maior tempo de treinamento e experiência, protocolos mais bem estruturados e executados, menores taxas de complicações clínicas e infecciosas, entre outros, também poderiam justificar esta pequena diferença encontrada. Ainda, um maior acesso a terapias de reabilitação neurológica, tanto durante a internação hospitalar, como em serviços ambulatoriais após a alta, pode igualmente ter contribuído para esta redução do número de incapacitados graves neste estudo.

A elevada morbimortalidade da HIP aguda, tanto em nosso meio quanto a relatada em estudos internacionais, pode ser explicada por inúmeras razões, mas certamente possui relação com o fato dessa doença ainda não apresentar um tratamento de fase aguda com eficácia comprovada que seja embasado em elevado nível de evidência científica. De fato, a única conduta conhecida até o momento relacionada a uma redução da mortalidade é a admissão e manejo desses pacientes em unidades de terapia intensiva neurológica e/ou unidades de AVC, onde uma série de condutas capazes de mitigar a sua letalidade são adotadas. Dentre essas medidas, podemos incluir a maior adesão a protocolos baseados em boas práticas clínicas, início mais precoce de reabilitação neurológica e a atuação de equipes multiprofissionais formadas por profissionais treinados e engajados na rápida recuperação funcional do paciente acometido por doenças cerebrovasculares agudas. Pacientes com HIP aguda tratados em UAVC e UTI

neurológica, quando comparados aos tratados em unidades não especializadas, apresentam menor risco de óbito ou dependência funcional (RR 0,81; IC 95% 0,71-0,92;  $p < 0,0001$ ), menor mortalidade intra-hospitalar (OR 3,40; IC 95% 1,65-7,60) e maior sobrevida em curto e longo prazo.<sup>49</sup> Já o tratamento neurocirúrgico, classicamente reconhecido e sempre lembrado como um dos pilares do tratamento da HIP aguda, não foi relacionado a redução de mortalidade nos ensaios clínicos randomizados e controlados disponíveis até o momento, e assim está indicado apenas em casos selecionados.<sup>17,34,35,72,68,119</sup> Consequentemente, estes números alarmantes de morbimortalidade persistem até os dias de hoje e, em contraste com os grandes avanços recentes no tratamento do AVC isquêmico, não temos presenciado avanços similares no tratamento da HIP aguda.

É possível que esta carência de condutas terapêuticas baseadas em alto nível de evidência científica esteja diretamente relacionada à uma escassez de estudos em determinados aspectos muito importantes da fisiopatologia da HIP aguda. A HIC, uma complicação muito frequente, de fato vem sendo praticamente negligenciada quanto ao seu diagnóstico e manejo nestes pacientes. O rápido reconhecimento e tratamento imediato da HIC é essencial para evitar danos neurológicos irreversíveis nas mais diversas patologias neurológicas ou sistêmicas agudas onde ela se faz presente. Em nosso estudo, pudemos identificar que a presença de HIC, diagnosticada de forma não-invasiva pelo USNO, através do achado de dilatação do DBNO na admissão hospitalar, foi um preditor independente de mortalidade e maus desfechos clínicos funcionais (eRm 4-6) em 3 meses. Apesar do USNO ser um método cada vez mais reconhecido como ferramenta útil na triagem e monitorização não-invasiva de HIC em pacientes com patologias neurocríticas diversas, este é um dos primeiros estudos a investigar a utilidade do USNO e sua correlação com o prognóstico funcional em uma população constituída exclusivamente por pacientes portadores de HIP aguda primária supratentorial.

Na prática clínica diária, apenas os dados da apresentação clínica e os achados da neuroimagem (i.e., TC ou RM de crânio) são habitualmente utilizados pelas equipes médicas como ferramentas para se diagnosticar a presença de HIC nos pacientes com HIP aguda. As decisões imediatas quanto à indicação ou não de tratamento neurocirúrgico ou sobre outras condutas muito importantes, como a necessidade de monitorização invasiva da PIC, e o início de medidas clínicas para tratar a HIC se baseiam nessas informações. Mas sabemos que o diagnóstico de HIC através da apresentação clínica e modelos de neuroimagem são ambos falhos. Os sinais e sintomas não são patognomônicos e assim, o diagnóstico clínico pode ser muito tardio. E a neuroimagem possui baixa sensibilidade para a detecção de HIC, podendo ocorrer falsos negativos. Assim, o diagnóstico da HIC pode com frequência acontecer num

momento onde o dano neurológico irreversível já aconteceu, ou então este diagnóstico pode até mesmo ser facilmente perdido, em especial nos pacientes com HIP aguda que não apresentam os sinais clínicos ou radiológicos inequívocos de sua presença.<sup>81,82</sup> Apesar de parecer intuitivo, até o presente momento ainda conhecemos muito pouco sobre a frequência da HIC na fase aguda da HIP e os seus reais impactos no prognóstico.<sup>34,35,68,119</sup> Uma metanálise recente identificou apenas 6 estudos previamente publicados onde a HIC foi sistematicamente investigada de forma invasiva em pacientes com HIP aguda, e a sua presença foi muito comum e relacionada a elevada mortalidade.<sup>56</sup> O diagnóstico e adequado manejo intensivo da HIC pode ser, portanto, um alvo terapêutico interessante a ser melhor investigado no futuro. No entanto, a monitorização invasiva da PIC através da inserção de cateteres e transdutores intracranianos, considerada o padrão-ouro, nem sempre é possível, seja pelos custos envolvidos, seja pela indisponibilidade de neurocirurgia em determinadas localidades, ou mesmo pela presença de discrasias sanguíneas, comuns em portadores de HIP aguda. A monitorização invasiva da PIC traz consigo ainda riscos inerentes ao procedimento neurocirúrgico, como a lesão adicional do parênquima cerebral, sangramentos e infecções intracranianas. Ademais, o uso de monitorização invasiva da PIC para nortear as condutas terapêuticas não foi relacionado a menor mortalidade e melhores desfechos clínicos no único ensaio clínico randomizado disponível até os dias de hoje, realizado em pacientes com TCE grave internados em UTI e publicado em 2012.<sup>84</sup> Mas muitas críticas permanecem quanto a metodologia usada neste ensaio clínico para se aferir e tratar a PIC, e também quanto ao seu poder estatístico. Mais recentemente, um grande estudo prospectivo não-randomizado e observacional, realizado em 42 países – o estudo SYNAPSE-ICU – demonstrou uma redução na mortalidade em 6 meses de 49% para 34% em uma população mista de pacientes com TCE grave, HSA ou HIP e submetidos a monitorização invasiva da PIC em UTI para auxílio nas condutas terapêuticas, quando comparados ao grupo controle. Também houve melhores desfechos neurológicos em 6 meses nesse mesmo estudo, e o benefício da monitorização invasiva da PIC foi ainda maior nos pacientes mais gravemente acometidos, ou seja, naqueles com ECG entre 3-8.<sup>125</sup> Assim, na prática clínica diária, a monitorização invasiva e o respectivo tratamento intensivo da HIC permanecem amplamente recomendados em pacientes com TCE grave, a despeito dessa carência de adequada evidência científica. No entanto, mais estudos são ainda necessários, em especial novos ensaios clínicos randomizados, e o debate sobre este tema ainda está longe de ter se esgotado.

Já em relação aos pacientes com HIP aguda em particular, as evidências científicas embasando o uso da monitorização invasiva da PIC são ainda mais escassas. Dessa forma, a

monitorização invasiva da PIC não é recomendada de forma rotineira segundo as diretrizes brasileiras e internacionais,<sup>36,37,70,121</sup> e também não é conduta prevista no protocolo de nossa instituição, salvo em casos selecionados, particularmente naqueles com sinais clínicos de HIC. Não surpreendentemente nenhum paciente incluído nesse estudo foi submetido a monitorização invasiva da PIC no curso de sua doença. Além disso, o uso dos cateteres invasivos de PIC ainda não são financiados pelo Ministério da Saúde, mesmo nos pacientes com TCE grave, decisão baseada nos resultados do ensaio clínico citado anteriormente, limitando ainda mais o seu uso nos pacientes com HIP aguda nos serviços públicos de saúde em nosso país. Entretanto, no recente estudo SYNAPSE-ICU, os pacientes com HIP aguda quando analisados separadamente, também se beneficiaram da monitorização invasiva da PIC, especialmente aqueles com quadro clínico muito grave, já que 86% dos 587 pacientes com HIP incluídos pontuavam entre 3-8 pontos na ECG na admissão hospitalar. Houve uma significativa redução da mortalidade em 6 meses, tanto em pacientes com ambas as pupilas fotorreativas (RR 0,57; IC 95% 0,38-0,87) quanto em pacientes com uma das pupilas não-reativas (RR 0,34; IC 95% 0,22-0,53).<sup>125</sup> No entanto, apesar desses dados encorajadores, muitas dúvidas ainda persistem quanto ao real benefício da monitorização invasiva da PIC na fase aguda da HIP, especialmente em pacientes menos graves, e conforme já comentado, não se trata de uma conduta universal preconizada pelas diretrizes nacionais e internacionais.

Nesse contexto de incertezas, o uso de métodos não-invasivos, reproduzíveis, realizados à beira-leito e de baixo custo, como o USNO, pode ser muito apropriado para a finalidade de identificar a HIC, podendo trazer inúmeros benefícios, sem comprometer a segurança do tratamento. Dentre os principais potenciais benefícios, o diagnóstico de HIC de forma não-invasiva pelo USNO poderia ajudar na seleção mais adequada de pacientes com HIP aguda elegíveis para a monitorização invasiva, propiciando então o adequado manejo intensivo da HIC. Além disso, o USNO poderia auxiliar na decisão quanto a instalação de cateteres de derivação externa (DVE) na presença de HIV e/ou hidrocefalia, ou mesmo auxiliar na decisão das equipes médicas quanto a necessidade de evacuação cirúrgica da HIP aguda em casos mais duvidosos, entre outras medidas terapêuticas. Os achados do nosso estudo corroboram a importância da investigação da HIC em pacientes com HIP aguda pois, além de provavelmente subdiagnosticada, quando presente, a HIC é relacionada de forma independente a um pior prognóstico. Portanto, a investigação de forma não-invasiva de HIC na HIP aguda pode ser muito útil no atendimento do pronto-socorro, nos casos onde não há uma evidência clara da sua presença através da avaliação clínica e da neuroimagem, e quando não houver indicação imediata de tratamento neurocirúrgico. Importante salientar que, além dos potenciais

benefícios, em nossa casuística não houve nenhuma complicação clínica relacionada à realização do protocolo do USNO, em conformidade com os dados prévios da literatura, corroborando a potencial aplicabilidade deste método na fase aguda da HIP.

Nas últimas 2 décadas o USNO vem sendo extensamente investigado em inúmeras coortes e séries de casos, para identificação e monitorização não-invasiva de HIC em neurointensivismo, em particular nos pacientes com TCE grave. Já algumas séries avaliaram populações com patologias neurocríticas agudas diversas, incluindo TCE grave, HSA aneurismática, HIP, AVC isquêmico maligno e hidrocefalia, entre outras. Estes estudos, em sua grande maioria, apontam uma boa correlação entre os achados do USNO com modelos tomográficos de HIC,<sup>98-103</sup> (tabela 9) e com a monitorização invasiva da PIC.<sup>103-111</sup> (tabela 10) Um estudo de metanálise, incluindo 71 desses principais estudos, demonstrou que o USNO para identificação da HIC, quando comparado ao padrão-ouro, a monitorização invasiva da PIC, apresenta elevadas sensibilidade e especificidade tanto em pacientes com TCE, de 97% (IC 95%: 92% a 99%) e 86% (IC 95%: 74% a 93%), quanto em pacientes com patologias neurocríticas não-traumáticas, de 92% (IC 95%: 86% a 96%) e 86% (IC 95%: 77% a 92%), respectivamente.<sup>113</sup> Já em um estudo de Wang e colaboradores, as variações do DBNO aferidas através do USNO apresentaram uma correlação linear com as variações da PIC obtidas de forma invasiva através da punção lombar.<sup>114</sup> Assim, o USNO parece ser método confiável e acurado para identificação e monitorização não-invasiva de HIC em pacientes neurocríticos. No entanto, infelizmente não pudemos avaliar a acurácia do USNO em correlação à monitorização invasiva da PIC em nosso estudo, pois conforme já previamente discutido, nenhum paciente incluído foi submetido a este procedimento.

Apesar desse já relativo extenso número de publicações demonstrando a utilidade do USNO na identificação de HIC em pacientes neurocríticos, poucos estudos até o momento avaliaram o USNO em uma população constituída exclusivamente de pacientes com HIP, onde a fisiopatologia é completamente diferente de outras doenças neurológicas agudas, em especial o TCE grave. Além disso, poucos estudos avaliaram a correlação entre a presença de DBNO dilatado com os desfechos clínicos. (tabela 11) Em um estudo de Naldi e colaboradores, o DBNO aferido pelo USNO foi significativamente maior nos pacientes com HIP aguda em comparação aos controles, e a avaliação do DBNO foi superior à avaliação dos fluxos dos vasos retinianos pelo doppler na identificação da HIC.<sup>126</sup> Em outro estudo, Bender e colaboradores demonstraram piores desfechos clínicos intra-hospitalares dentre os pacientes com alta variabilidade ultrassonográfica do DBNO na fase aguda da HIP.<sup>127</sup> Mais recentemente, Xu e colaboradores também demonstraram que um maior DBNO aferida na TC de crânio da

admissão hospitalar esteve associado a piores desfechos clínicos no momento da alta hospitalar (RC: 2,83; IC 95%: 1,94–4,15) em pacientes com HIP aguda, mesmo após a correção para os outros fatores preditivos de mal prognóstico funcional.<sup>117</sup> Contudo, o DBNO ainda não foi adequadamente investigado como um preditor de prognóstico funcional no médio e longo prazo, em pacientes com HIP aguda.

Tabela 9 – Principais estudos de correlação do USNO e a HIC diagnosticada pela neuroimagem em pacientes neurocríticos.

|   | N   | População                  | Controles | $\Delta T$ | Ponto de corte | Desfecho clínico |
|---|-----|----------------------------|-----------|------------|----------------|------------------|
| Hansen e colaboradores, 1994 <sup>95</sup>      | 16  | Mista                      | Sim       | -          | 5,0mm          | Não              |
| Blaivas e colaboradores, 2003 <sup>98</sup>     | 35  | Hemorragias intracranianas | Sim       | 12h        | 5,0mm          | Não              |
| Karakitsos e colaboradores, 2006 <sup>100</sup> | 107 | TCE                        | Sim       | -          | 4,8mm          | Não              |
| Girisgin e colaboradores, 2007 <sup>99</sup>    | 54  | Mista                      | Sim       | -          | -              | Não              |
| Tayal e colaboradores, 2007 <sup>101</sup>      | 59  | TCE                        | Não       | -          | 5,0mm          | Não              |
| Goel e colaboradores, 2008 <sup>102</sup>       | 100 | TCE                        | Não       | -          | 5,8mm          | Não              |
| Soldatos e colaboradores, 2008 <sup>103</sup>   | 76  | TCE                        | Sim       | 48h        | 5,7mm          | Não              |

TCE: traumatismo cranioencefálico.

Além da aferição do DBNO através do USNO, outros métodos não-invasivos ultrassonográficos também já foram estudados quanto sua acurácia na identificação de HIC. Entre estes, a avaliação do índice de pulsatilidade (IP) e a estimativa não-invasiva da PIC (e-PIC), ambos através de fórmulas derivadas das velocidades de fluxo das principais artérias intracranianas (particularmente as artérias cerebrais médias), e ainda a análise do IP e velocidade do fluxo venoso, através da insonação do seio sagital superior ou do seio reto, são os que foram mais estudados.<sup>85,118</sup> No entanto, em um estudo de Robba e colaboradores, que comparou todos estes principais métodos ultrassonográficos para identificação de HIC, o DBNO pelo USNO foi o método mais significativamente relacionado às aferições invasivas da PIC ( $r=0,76$ ;  $p<0,001$ ), em detrimento dos demais.<sup>87</sup> Já num outro trabalho posterior do mesmo grupo de Robba e colaboradores, com um maior número de pacientes, a e-PIC obteve a melhor correlação com a PIC invasiva ( $r=0,61$ ;  $p<0,001$  e  $AUC=0,86$ ; IC 95% 0,77-0,93).<sup>109</sup> Em ambos os estudos, houve um ganho adicional de acurácia quando dois métodos ultrassonográficos

eram analisados conjuntamente, em especial a associação do DBNO e a e-PIC (AUC=0,91; IC 95% 0,84-0,97).<sup>87,109</sup> Assim, a monitorização multimodal, incluindo mais de um método ultrassonográfico, além da combinação com a neuroimagem, provavelmente seja a forma mais adequada para a correta identificação não-invasiva da HIC nos pacientes neurocríticos. Nós também investigamos outros parâmetros ultrassonográficos na identificação de HIC, i.e., o IP e a e-PIC aferidos pelo UTC, ambos através da insonação das ACMs bilateralmente, e estudamos sua correlação com a mortalidade e maus desfechos clínicos funcionais em 3 meses. Entre eles, apenas a e-PIC do hemisfério contralateral à HIP na admissão hospitalar foi relacionada aos desfechos clínicos na análise univariada em nossa amostra. É possível que este achado seja um indicativo de um pior prognóstico quando a HIC seja tão grave e difusa que já esteja comprometendo ambos os hemisférios cerebrais. Isso precisa ser melhor estudado e confirmado em novos estudos com um número maior de pacientes, já que na análise multivariada, o DBNO ipsilateral à HIP permaneceu como o melhor preditor independente dos desfechos.

A HIC, quando diagnosticada pelo critério de e-PIC acima de 20mmHg no hemisfério ipsilateral à HIP, foi muito frequente em nosso estudo, estando presente em 79,5% dos pacientes no exame de admissão hospitalar. Já quando avaliada pelo valor de e-PIC acima de 20mmHg na média entre os dois hemisférios, 77% dos pacientes foram diagnosticados com HIC. Isso demonstra uma provável elevada frequência de HIC em nossa casuística, em concordância com um estudo de metanálise recente, que também identificou alta frequência de HIC em pacientes com HIP aguda quando a monitorização invasiva da PIC foi utilizada.<sup>56</sup> Quando comparamos esses números com a taxa de desvio de linha média, o principal marcador tomográfico da presença de HIC avaliado em nosso de estudo, de 57% na admissão hospitalar, podemos perceber o potencial dos métodos ultrassonográficos em aumentar a sensibilidade na detecção de HIC. É possível, frente a estes dados, que a HIC esteja sendo subdiagnosticada e pouco tratada nos pacientes com HIP aguda admitidos em nosso serviço. Importante salientarmos ainda que, apesar do volume inicial ser um dos fatores prognósticos mais importantes, a HIC diagnosticada de forma não-invasiva pelo UTC/USNO teve uma baixa correlação com as volumetrias, corroborando a sua importância independente do volume inicial da HIP e de outros marcadores radiológicos de HIC na TC de crânio admissional. Além disso, em análise univariada, a presença de e-PIC acima de 20mmHg no hemisfério contralateral à HIP foi um fator preditivo de mortalidade e maus desfechos clínicos funcionais em 3 meses. No entanto, em análise multivariada, o DBNO foi superior à e-PIC em relação a este mesmo objetivo. Assim, em suma, poder-se-ia concluir que, na admissão hospitalar, a presença de HIC

identificada de forma não-invasiva pelo UTC/USNO é muito frequente e trata-se de um marcador prognóstico importante da HIP aguda, especialmente através da identificação da dilatação do DBNO ipsilateral, mas também quando encontramos uma e-PIC elevada no hemisfério contralateral. Mas dentre os métodos ultrassonográficos, aparentemente o USNO parece ser o mais acurado para os objetivos de diagnosticar a HIC e a predição do prognóstico na fase aguda da HIP. Os resultados encontrados em nosso estudo estão em concordância com os dados disponíveis na literatura, apesar de pequenas diferenças nas populações estudadas. A dilatação do DBNO também pode ser diagnosticada pelos exames de TC e RM de crânio, mas dados recentes apontam para uma melhor acurácia do USNO, método escolhido no presente estudo.<sup>115,116</sup>

Uma limitação significativa relacionada ao USNO é a ausência de um valor numérico absoluto de consenso para o DBNO, que identifique com precisão a presença de HIC, o que acaba por limitar seu uso mais disseminado na prática clínica. Historicamente, através dos dados obtidos dos primeiros estudos da metodologia do USNO realizados por Hansen e Helmke, aceita-se que valores acima de 5mm estejam relacionados ao diagnóstico de HIC.<sup>94-97</sup> No entanto, o diagnóstico de HIC nesses estudos iniciais foi realizado através de avaliação clínica ou radiológica, não sendo utilizada a monitorização invasiva da PIC, considerada o padrão-ouro. Mais recentemente, em estudos onde os achados do USNO foram comparados diretamente aos achados da monitorização invasiva da PIC, os valores encontrados de DBNO como indicadores da presença de HIC foram os mais diversos, variando entre 4,8mm e 5,8mm. (tabela 10) Uma grande metanálise recente realizada por Koziarz e colaboradores, incluindo 71 estudos, identificou que o valor do DBNO mais acurado para a identificação de HIC seria mesmo o de 5mm, corroborando os trabalhos pioneiros de Hansen e Helmke.<sup>113</sup> No entanto, em uma metanálise de Robba e colaboradores, que selecionou apenas estudos que compararam o USNO com a monitorização invasiva da PIC, não foi possível identificar um ponto de corte específico para o DBNO, devido a grande variabilidade metodológica encontrada dentre os 7 estudos incluídos.<sup>112</sup> No entanto, a conclusão principal desta metanálise foi de que o USNO apresenta uma acurácia adequada para a identificação da HIC, mas preferencialmente de uma forma binária (ou seja, HIC presente ou ausente) com uma AUROC (do inglês, *area under the receiver operating characteristic curve*) de 0,938.<sup>112</sup> O motivo para esta variabilidade encontrada provavelmente se encontra no fato dos estudos apresentarem metodologias diferentes entre si. A título de exemplo, o valor considerado como indicador de HIC na monitorização invasiva da PIC variou (i.e., PIC > 20mmHg, PIC > 20cmH<sub>2</sub>O ou PIC > 25cmH<sub>2</sub>O), assim como também variou a metodologia do USNO. Enquanto em alguns estudos

os exames de USNO foram realizados via insonação com técnica axial, já em outros foi usada a técnica coronal (alguns estudos sequer dão detalhes da técnica que teria sido utilizada), e hoje reconhece-se que a técnica escolhida pode afetar os valores obtidos de DBNO. Enquanto a técnica axial do USNO está mais sujeita a detecção de artefatos (em especial, da presença da artéria central da retina), que acabam por induzir a aferição de valores maiores do DBNO, a técnica coronal seria capaz de uma aferição mais próxima do valor real da BNO, apesar desta última apresentar uma maior dificuldade técnica. Além disso, a técnica coronal estaria relacionada a menor variabilidade das aferições do DBNO entre os dois olhos por um mesmo examinador.<sup>93,111</sup> Apesar disso, em um estudo de Agrawal e colaboradores, os valores da técnica axial, mesmo com tais limitações, estiveram relacionados a uma maior capacidade em prever a presença de HIC comparativamente a técnica coronal.<sup>111</sup> Em nosso estudo optamos pela realização da técnica coronal em todos os pacientes, devido a sua menor probabilidade de erros, e por considerarmos que haveria uma alta probabilidade pré-teste de encontrarmos diferenças significativas entre os valores do DBNO obtidos nos olhos ipsilateral e contralateral à HIP, o que foi confirmado em nossos resultados. Acreditamos que com a aplicação dessa metodologia, a identificação apenas do DBNO ipsilateral à HIP como um preditor independente de mortalidade e dos desfechos clínicos funcionais esteja relacionado a uma alta probabilidade do USNO ter detectado diferenças reais da PIC entre os hemisférios cerebrais e que não se trata portanto de um achado incidental. Há de se salientar que esta é uma diferença significativa entre o presente estudo e os anteriores, já que a grande maioria dos estudos anteriores avaliaram o valor médio do DBNO entre os dois olhos como marcador de HIC. Avaliamos tanto o DBNO ipsilateral e contralateral à HIP, quanto o DBNO médio em nossa casuística, e somente o DBNO ipsilateral foi um preditor independente de mortalidade e maus desfechos clínicos funcionais. Em um estudo de Naldi e colaboradores, uma assimetria do DBNO entre os dois olhos foi muito frequente tanto em pacientes com HIC quanto nos controles. Nos 20 pacientes com HIP aguda incluídos, em 14 (70%) a assimetria foi identificada, e tanto o maior valor unilateral do DBNO quanto o valor médio bilateral das aferições foram considerados adequados em identificar a HIC, em contraste com nossos achados.<sup>128</sup>

Infelizmente, não pudemos identificar o melhor valor de corte do DBNO pelo USNO para identificação de HIC em nossa casuística, pois conforme mencionado anteriormente, os pacientes não foram submetidos a monitorização invasiva da PIC. No entanto, através da construção de curvas ROC, pudemos identificar os pontos de corte de dilatação do DBNO ipsilateral à HIP de maior acurácia para prever tanto a mortalidade quanto os maus desfechos clínicos funcionais em 3 meses. Dessa forma, um valor maior ou igual a 5,6mm (com

sensibilidade de 72% e especificidade de 83%) e 5,5mm (com sensibilidade de 65% e especificidade de 93%) foram considerados os pontos de corte ideais como preditores de mortalidade e maus desfechos clínicos funcionais em 3 meses, respectivamente. Sugere-se assim que, na presença desses valores, medidas terapêuticas agressivas, tanto clínicas quanto neurocirúrgicas, devam ser consideradas e implementadas na tentativa de mitigar os efeitos deletérios da HIC nos pacientes com HIP aguda.

Tabela 10 – Principais estudos avaliando a correlação do USNO e a monitorização invasiva da PIC em pacientes neurocríticos.

|  | <b>N</b> | <b>População</b> | <b>Controles</b> | <b><math>\Delta T</math></b> | <b>Ponto de corte</b> | <b>Desfecho clínico</b> |
|--|----------|------------------|------------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Geeraerts e colaboradores, 2007 <sup>104</sup> | 62       | TCE grave        | Sim              | 24h                          | 5,8mm                 | Não                     |
| Soldatos e colaboradores, 2008 <sup>103</sup>  | 76       | TCE              | Sim              | 48h                          | 5,7mm                 | Não                     |
| Kimberly e colaboradores, 2008 <sup>105</sup>  | 15       | Mista            | Não              | 72h                          | 5,0mm                 | Não                     |
| Moretti e colaboradores, 2009 <sup>106</sup>   | 63       | HSA e HIP        | Não              | 48h                          | 5,2mm                 | Não                     |
| Rajajee e colaboradores, 2011 <sup>107</sup>   | 65       | Mista            | Não              | -                            | 4,8mm                 | Não                     |
| Maissan e colaboradores, 2015 <sup>108</sup>   | 18       | TCE grave        | Não              | 72h                          | 5,0mm                 | Não                     |
| Robba e colaboradores, 2017 <sup>109</sup>     | 64       | Mista            | Não              | -                            | 5,8mm                 | Sim, na alta hospitalar |
| Jeon e colaboradores, 2017 <sup>110</sup>      | 62       | Mista            | Não              | -                            | 5,6mm                 | Não                     |
| Agrawal e colaboradores, 2019 <sup>111</sup>   | 20       | Mista            | Não              | 24h                          | 5,6mm                 | Não                     |

HIP: hemorragia intraparenquimatosa; TCE: traumatismo cranioencefálico.

Avaliamos também se os parâmetros do USNO/UTC nos exames da admissão hospitalar e no controle de 6 horas seriam bons preditores de deterioração neurológica precoce. Dentre os diversos parâmetros avaliados, pudemos identificar apenas a e-PIC contralateral à HIP no UTC de 6 horas como potencial preditor de deterioração neurológica precoce na análise univariada. No entanto, após análise multivariada, nenhum parâmetro ultrassonográfico se mostrou um preditor independente de deterioração neurológica precoce. O único preditor independente foi a glicemia elevada na admissão, um reconhecido marcador de pior prognóstico em pacientes com AVC agudo, tanto isquêmicos como hemorrágicos. No entanto, acreditamos

que os parâmetros ultrassonográficos do USNO/UTC podem eventualmente estar relacionados à deterioração neurológica precoce, e um estudo com maior número de pacientes é recomendável e possivelmente teria uma melhor capacidade de detectar esta relação.

Tabela 11 – Principais estudos avaliando o DBNO em pacientes com HIP aguda.

|  | N   | Método                      | Controles | ΔT  | Ponto de corte | Desfecho clínico              |
|--|-----|-----------------------------|-----------|-----|----------------|-------------------------------|
| Dias e colaboradores, 2022                     | 44  | USNO                        | Não       | 24h | -              | Sim, em 3 meses               |
| Skoloudík e colaboradores, 2011 <sup>115</sup> | 31  | USNO x TC de crânio         | Sim       | -   | 5,0mm          | Não                           |
| Vaiman e colaboradores, 2016 <sup>129</sup>    | 443 | TC de crânio x PIC invasiva | Não       | -   | 5,5mm          | Sim, na alta hospitalar       |
| Naldi e colaboradores, 2019 <sup>126</sup>     | 46  | USNO x TC de crânio         | Sim       | -   | -              | Não                           |
| Bender e colaboradores, 2020 <sup>127</sup>    | 35  | USNO x TC de crânio         | Sim       | 72h | -              | Sim, na alta hospitalar       |
| Naldi e colaboradores, 2020 <sup>128</sup>     | 20  | USNO x TC de crânio         | Sim       | -   | -              | Não                           |
| Patel e colaboradores, 2021 <sup>130</sup>     | 29  | USNO                        | Não       | 24h | -              | Sim, na alta e em 3 e 6 meses |
| Xu e colaboradores, 2022 <sup>117</sup>        | 529 | TC de crânio                | Não       | 6h  | -              | Sim, na alta hospitalar       |

AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; HIP: hemorragia intraparenquimatosa; TC: tomografia computadorizada; USNO: ultrassom do nervo óptico.

Além dos parâmetros ultrassonográficos de HIC no USNO/UTC, outros preditores de mortalidade e maus desfechos clínicos em 3 meses foram também encontrados em nossa casuística na análise univariada, entre eles, a glicemia e o volume da HIP na TC de crânio da admissão hospitalar, e a gravidade clínica avaliada pelas escalas *NIHSS* e *ECG*. O volume inicial também permaneceu como um potencial preditor de mortalidade na análise multivariada, com significância estatística marginal ( $p=0,06$ ). Esses fatores são bem conhecidos como indicadores de piores prognósticos na HIP aguda.<sup>53,131</sup> Inclusive, a *ECG* e o volume inicial fazem parte do escore prognóstico mais utilizado até hoje, o *ICH* escore, sendo o volume inicial considerado um dos principais fatores prognósticos da HIP aguda. No entanto, com exceção da glicemia, tais fatores são inerentes ao paciente e não são modificáveis. A hiperglicemia e a hipoglicemia são classicamente relacionadas a piores desfechos clínicos, tanto no AVC isquêmico quanto no hemorrágico.<sup>34,35,68,119,131</sup> Mais recentemente, em uma sub-análise do ensaio clínico *ATACH-2*, com avaliação de 1000 pacientes com HIP aguda, a hiperglicemia foi

relacionada a maior mortalidade e piores desfechos clínicos funcionais, especialmente dentre os não-diabéticos.<sup>131</sup> Em nossa casuística a hiperglicemia também foi um preditor significativo da mortalidade e maus desfechos clínicos em 3 meses na análise univariada. Ainda, a hiperglicemia foi o único preditor independente de deterioração neurológica precoce em nossos pacientes, corroborando a sua importância prognóstica e a necessidade de seu adequado manejo na fase aguda da HIP.

Além de investigarmos os potenciais fatores preditivos de mortalidade e desfechos clínicos em 3 meses, também predefinimos como objetivo investigarmos a correlação entre as volumetrias da HIP entre dois métodos diferentes, o UTC e a TC crânio. Os achados de volumetria encontrados no UTC obtiveram alta correlação com os achados da TC de crânio, tanto nos exames de admissão hospitalar quanto nos exames controles de 24 horas, assim como já descrito em estudos anteriores, apesar de algumas já conhecidas limitações, como a ausência de janelas temporais acústicas em uma pequena proporção dos pacientes, e a menor sensibilidade do UTC para HIP de pequenos volumes e/ou localizadas em topografias corticais.<sup>38,39</sup> Assim, o UTC parece confiável na estimativa do volume inicial da HIP e na identificação de expansão precoce da HIP, especialmente quando o exame de admissão hospitalar pôde ser realizado com obtenção de adequada qualidade das imagens. No total, 9 (20,4%) pacientes tiveram expansão precoce da HIP nas primeiras 24 horas, confirmada pela TC de crânio controle, e dentre estes, 1 paciente teve deterioração neurológica muito precoce, antes mesmo que o UTC controle de 6 horas pudesse ser realizado, tendo sido operado de forma urgente pela equipe de neurocirurgia. Dentre os 8 pacientes restantes, 6 pacientes tiveram a expansão corretamente detectada pelo UTC. O UTC não foi capaz de identificar apenas pequenas expansões de menos de 10ml em 2 pacientes. Muito provavelmente, devido o UTC apresentar uma resolução espacial inferior à TC de crânio, a identificação de pequenas alterações na volumetria da HIP seja limitada. Entretanto, em pacientes com as janelas temporais acústicas adequadas, o UTC pode ser uma ferramenta útil na investigação de expansão precoce da HIP aguda, podendo diagnosticar os pacientes antes de iminente deterioração clínico-neurológica. Em nosso estudo, dentre os 9 pacientes que apresentaram expansão da HIP em 24 horas, 4 (44,4%) foram identificados no UTC controle de 6 horas. Assim, um diagnóstico mais precoce da expansão significativa da HIP, foi alcançado em quase metade dos pacientes sob este risco em nossa casuística. Isto poderia permitir a antecipação de condutas terapêuticas, incluindo a intervenção neurocirúrgica, antes mesmo que surjam complicações como a HIC grave e as herniações cerebrais, e consequente piora do prognóstico funcional. Estudos com número maior de participantes e selecionando pacientes com esta

estratégia para intervenção cirúrgica mais precoce poderiam ser propostos, dentre outras possibilidades. No entanto, outros métodos preditores de expansão da HIP, em especial a presença do “sinal do ponto” na angioTC de crânio, vem sendo utilizados para seleção de pacientes para tratamento neurocirúrgico mais precoce, mas até o momento nenhuma estratégia semelhante foi testada em um ensaio clínico ou se demonstrou eficaz para essa finalidade.<sup>132-134</sup> A busca por adequados alvos terapêuticos segue sendo uma real necessidade dos pacientes com HIP aguda.

Em um outro objetivo deste estudo, investigamos a concordância entre examinadores com diferentes graus de expertise na avaliação das volumetrias da HIP na TC de crânio, e em comparação à planimetria, considerada o padrão-ouro. Esta análise foi realizada com o objetivo de determinarmos a utilidade e a acurácia da aferição convencional das volumetrias – através da conhecida fórmula  $AxBxC/2$  – realizada conforme o protocolo de HIP aguda em nosso serviço. As volumetrias realizadas pelos 3 diferentes examinadores, um neurologista vascular, uma neurorradiologista e um estudante de medicina, todas tiveram alta correlação com as volumetrias da planimetria, e também entre si. Isto está em concordância com estudos prévios, onde esta correlação também se mostrou elevada, e justificando o método convencional como adequado e suficiente para a avaliação volumétrica da HIP aguda na TC de crânio.<sup>122,135</sup>

O presente estudo tem uma série de limitações, incluindo o baixo número de pacientes incluídos em um centro único. Primeiramente, poder-se-ia interrogar se a nossa amostra foi representativa e se os resultados desse estudo são extrapoláveis para a outras populações de pacientes com HIP aguda. Apesar do protocolo do estudo prever a inclusão prospectiva de todos os pacientes consecutivos com HIP aguda primária supratentorial admitidos em nossa instituição, devido à necessidade de um operador treinado no protocolo de USNO/UTC – seja o pesquisador principal ou um colaborador – houve uma considerável perda de pacientes no decorrer do estudo. Entretanto, a nossa casuística não apresentou diferenças significativas em relação ao estudo de Silva e colaboradores,<sup>25</sup> onde num período de dois anos entre 2006 e 2008, 150 pacientes com HIP aguda foram admitidos e destes 96 foram incluídos nas análises. No presente estudo, num mesmo período de dois anos entre 2014 e 2016, 131 pacientes com HIP aguda foram admitidos. Não houve diferenças significativas entre as principais características basais das populações dos dois estudos, sejam clínicas ou radiológicas, com exceção do tempo mediano decorrido entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar, que foi menor no presente estudo em relação ao estudo de Silva e colaboradores<sup>25</sup> (4 horas versus 6,2 horas, respectivamente), denotando um provável avanço no fluxo de atendimento pré-hospitalar aos pacientes com AVC agudo. Esta redução do tempo ictus-admissão hospitalar pode ser

decorrente de um maior reconhecimento dos sintomas de AVC pela população, após anos de campanhas de educação e conscientização realizadas periodicamente, de melhor capacitação no serviço de atendimento pré-hospitalar (em especial, do Serviço de Atendimento Móvel de Urgências – SAMU) e também da melhora dos serviços primários de urgências e emergências clínicas em nossa região. A população do presente estudo também apresentou características basais similares a outras coortes e séries de casos previamente publicadas nacionais e internacionais.<sup>18,136,137</sup> Sendo assim, apesar da não inclusão de uma parcela significativa de pacientes elegíveis devido principalmente à indisponibilidade de operador do UTC/USNO, acreditamos que nossa amostra foi representativa dos pacientes com HIP aguda primária supratentorial admitidos em nosso serviço.

Apesar da valiosa colaboração de outros 3 neurosonologistas experientes, o pesquisador principal foi o responsável pela realização de mais de 90% de todos os exames de UTC/USNO. Assim, não foi possível calcular a correlação inter-examinadores (*kappa*) para a realização destes exames no nosso serviço. Além disso, outra limitação é o UTC/USNO ser método operador-dependente, requerendo elevada expertise para sua execução. As aferições do DBNO, na escala de milímetros, estão sujeitas a erros e variabilidade intra-examinador. No entanto, para reduzir esse problema, nosso protocolo do USNO previu a obtenção de três aferições do DBNO de ambos os olhos em cada avaliação ultrassonográfica. E o USNO, principal método ultrassonográfico relacionado aos desfechos clínicos em nosso estudo, é reconhecido como método de fácil curva de aprendizado, especialmente entre ultrassonografistas mais experientes.<sup>101,138</sup> Segundo dados da literatura, apenas cerca de 10 exames são necessários para os ultrassonografistas experientes e em torno de 25 exames para os profissionais iniciantes, para aquisição de adequada expertise na técnica.<sup>101</sup> Ademais, o USNO já tem sido utilizado de forma consistente como ferramenta de propedêutica armada pela equipe de Neurologia Vascular, inclusive pelo pesquisador principal, tanto nos atendimentos em ambientes de UTI e UAVC, quanto no pronto socorro da Unidade de Emergência do HCFMRP-USP, reduzindo possíveis vieses referentes a curva de aprendizado.

Outras limitações importantes já foram anteriormente expostas, entre elas o fato de uma considerável parcela de pessoas não possuírem janelas acústicas temporais adequadas, limitando a inclusão de alguns pacientes. No entanto, a taxa de pacientes com ausência de janelas acústicas temporais encontrada na triagem do nosso estudo, de 14,3%, está em conformidade com os dados da literatura, onde até 18-20% das pessoas podem apresentar esta limitação.<sup>37-39, 139-141</sup> Além disso, nenhum paciente admitido em nosso estudo foi submetido a monitorização invasiva da PIC, assim, conforme já citado anteriormente não foi possível

identificar um ponto de corte do DBNO que identificasse a HIC. Isto também poderia indicar a possibilidade de um viés de seleção, já que não houve uma avaliação sistematizada concomitante dos pacientes admitidos e não incluídos. No entanto, o pesquisador principal deste estudo e seus colaboradores fazem parte do corpo clínico assistencial da neurologia, sendo responsáveis diretos pelo cuidado e manejo dos pacientes com HIP aguda de nosso serviço, e durante o período de execução deste trabalho nenhum paciente que tenha sido submetido a monitorização invasiva da PIC foi identificado. Ainda, outra séria ressalva é quanto a determinação da e-PIC em nosso estudo, já que os pacientes não estavam sob monitorização invasiva da PA, e assim a PAM foi sempre obtida de forma não-invasiva. Isto pode ter influenciado os valores obtidos de PIC estimada de forma não-invasiva (e-PIC), que se tornam menos confiáveis. Apesar disso ser uma importante limitação, os pacientes foram todos avaliados pelo UTC/USNO imediatamente após sua admissão hospitalar, ainda em leito de estabilização clínica no ambiente do pronto-socorro, e não após sua admissão em leito de UTI onde a monitorização invasiva da PA é tradicionalmente conduzida. Optamos por realizar o protocolo desse estudo o mais próximo possível do manejo clínico de vida real dos pacientes com HIP aguda, para aumentar a generalização e aplicabilidade dos nossos resultados. Finalmente, os pacientes com HIP aguda de localização infratentorial não foram incluídos, dessa forma os resultados e discussões desse estudo não podem ser extrapolados para este subgrupo de pacientes.

## 6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Através dos resultados deste estudo prospectivo, realizado em um hospital público terciário do Brasil, pode-se concluir que:

- 1) O AVC hemorrágico do subtipo HIP aguda persiste com elevada taxa de morbimortalidade em nosso meio, onde cerca de 40% dos pacientes evoluem a óbito e menos de 30% deles alcançam um desfecho clínico favorável em 3 meses.
- 2) A HIC é uma complicação muito frequente da HIP aguda, e seu diagnóstico e tratamento vem sendo historicamente negligenciados, podendo a HIC se tornar um alvo terapêutico interessante.
- 3) A identificação de HIC através de métodos ultrassonográficos não-invasivos, em especial a dilatação do DBNO através do USNO, é um significativo fator preditivo de mortalidade e maus desfechos clínicos funcionais em 3 meses.
- 4) Outras complicações muito comuns da HIP aguda, como a sua expansão precoce, e a presença de HIV e desvio de linha média podem ser acompanhadas através do UTC, em pacientes com janelas temporais acústicas adequadas.

Nossos resultados apontam também para a necessidade imperativa de continuarmos a busca por melhores tratamentos específicos para a HIP aguda, já que as taxas de morbimortalidade continuam muito altas, mesmo com alguns aparentes pequenos avanços recentes, como a admissão hospitalar mais precoce e a disponibilidade de leitos de UAVC em nosso serviço. Uma estratégia que parece promissora é a triagem dos pacientes para a presença de HIC com os métodos ultrassonográficos não-invasivos, especialmente quando o método padrão-ouro, a monitorização invasiva da PIC não estiver indicada, não estiver disponível ou haja dúvidas quanto ao benefício de sua aplicação. A determinação não-invasiva da HIC, de forma binária, pode auxiliar as equipes médicas em decisões quanto a tomada de medidas clínicas e neurocirúrgicas para sua monitorização invasiva e a terapêutica adequada, de forma mais precoce. Ainda até os dias de hoje, os recursos necessários para o melhor manejo da HIP aguda, como a presença do neurocirurgião e leitos de UAVC e UTI, estão disponíveis apenas em hospitais terciários dos grandes centros urbanos, sendo pouco acessível a grande parcela da população brasileira, em especial no sistema público de saúde. Assim, essa triagem também teria o potencial benefício de identificar de forma mais assertiva os pacientes com HIP aguda que realmente necessitam desses recursos mais complexos, propiciando uma melhor racionalização no uso e fluxos dos serviços de saúde. Novos estudos utilizando dessas

premissas poderão ser elaborados e conduzidos no futuro. Finalmente, há um anseio urgente quanto ao surgimento de novos ensaios clínicos randomizados e controlados visando identificar as melhores estratégias terapêuticas na HIP aguda.

## REFERÊNCIAS

1. GBD 2019 STROKE COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **Lancet Neurology**, v. 20, n. 10, p. 795-820, sep. 2021. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The global burden of disease: 2004 update. **Report**. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2008. Disponível em: <<https://apps.who.int/infobase/>>. Acesso em: 1 jan. 2016.
3. STRONG, K.; MATHERS, C.; BONITA, R. Preventing stroke: saving lives around the world. **Lancet Neurology**, v. 6, n. 2, p. 182-187, feb. 2007. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70031-5.
4. YACH, D. et al. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 291, n. 21, p. 2616-2622, jun. 2004. doi: 10.1001/jama.291.21.2616.
5. LOPEZ, A. D. et al. Global burden of disease and risk factors. 2001: systematic analysis of population health data. **Lancet**, v. 367, n. 9524, p. 1747-1757, may. 2006. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68770-9.
6. FEIGIN, V. L. et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. **Lancet Neurology**, v. 8, n. 4, p. 355-369, apr. 2009. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0.
7. DONNAN, G. A. et al. Stroke. **Lancet**, v. 371, n. 9624, p. 1612-1623, may. 2008. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60694-7.
8. FRANÇA, E. B. et al. Cause-specific mortality for 249 causes in Brazil and states during 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. **Population Health Metrics**, v. 15, p. 39, 2017. doi: 10.1186/s12963-017-0156-y.
9. OLIVEIRA-FILHO, J. et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 70, n. 8, p. 621-629, aug. 2012. doi: 10.1590/s0004-282x2012000800012.
10. MINISTÉRIO DA SAÚDE - GOVERNO DO BRASIL. **Indicadores e Dados Básicos - Brasil - 2019**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>. Acesso em: 14 mai. 2022.
11. CABRAL, N. L. et al. Epidemiology of cerebrovascular disease in Joinville, Brazil: an institutional study. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 55, n. 3A, p. 357-363, sep. 1997. doi: 10.1590/s0004-282x1997000300002.
12. LESSA, I.; BASTOS, C. A. Epidemiology of cerebrovascular accidents of Salvador, Bahia, Brazil. **Bulletin of the Pan American Health Organization**, v. 17, n. 3, p. 292-303, 1983.

13. MINELLI, C.; FEN, L. F.; MINELLI, D. P. Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matão, Brazil: a population-based prospective study. **Stroke**, v. 38, n. 11, p. 2906-2911, nov. 2007. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.484139.
14. ANDRE, C. et al. Progressive decline in stroke mortality in Brazil from 1980 to 1982, 1990 to 1992 and 2000 to 2002. **Stroke**, v. 37, n. 11, p. 2784-2789, nov. 2006. doi: 10.1161/01.STR.0000244768.46566.73.
15. FEIGIN, V. L. et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. **Lancet Neurology**, v. 8, n. 4, p. 355-369, 2009. doi:10.1016/S1474-4422(09)70025-0.
16. QURESHI, A. I. et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 19, p. 1450-60, mai. 2001. doi: 10.1056/NEJM200105103441907.
17. MENDELOW, A. D. et al. STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. **Lancet**, v. 382, n. 9890, p. 397-408, aug 2013. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60986-1.
18. ANDERSON, C. S. et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 25, p. 2355-2365, jun. 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1214609.
19. NOBLEZA, C. O. S. Intracerebral Hemorrhage. **Continuum (Minneap Minn)**, v. 27, n. 5 (Neurocritical Care), p. 1246–1277, 2021. doi: 10.1212/CON.0000000000001018.
20. JAVALKAR, V. et al. Factors associated with inpatient mortality after intracerebral hemorrhage: updated information from the United States nationwide inpatient sample. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 29, n. 3, p. 104583, mar. 2020. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104583.
21. BAKO, A. T. et al. Contemporary Trends in the Nationwide Incidence of Primary Intracerebral Hemorrhage. **Stroke**, v. 53, n. 3, p. e70–e74, 2022. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037332.
22. CABRAL, N. L. et al. Trends of Stroke Incidence from 1995 to 2013 in Joinville, Brazil. **Neuroepidemiology**, v. 46, n. 4, p. 273-281, 2016. doi: 10.1159/000445060.
23. VAN ASCH, C. J. et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Neurology**, v. 9, n. 2, p. 167–176, 2010. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70340-0.
24. POON, M. T. C.; FONVILLE, A. F.; SALMAN, R. A. S. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v. 85, n. 6, p. 660–667, 2014. doi: 10.1136/jnnp-2013-306476.

25. SILVA, L. A. T. **Evolução Clínica e Funcional após Hemorragia Intraparenquimatosa Cerebral Primária: Um Estudo Prospectivo Brasileiro.** 2010. 174 f. Dissertação (Mestrado em Neurociências). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.
26. SACCO, S. et al. Incidence and 10- year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. **Stroke**, v. 40, n. 2, p. 394-399, 2009. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.523209.
27. PONTES-NETO, O. M. et al. Stroke awareness in Brazil: alarming results in a community-based study. **Stroke**, v. 39, n. 2, p. 292-296, feb. 2008. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.493908.
28. LV, X-N.; LI, Q. Imaging predictors for hematoma expansion in patients with intracerebral hemorrhage: a current review. **Brain Hemorrhages**, v. 1, n. 2, p. 133-139, 2020. doi: 10.1016/j.hest.2020.05.001
29. DE OLIVEIRA MANOEL, A. L. et al. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: a contemporary review. **Critical Care**, v. 20, p. 272, 2016. doi: 10.1186/s13054-016-1432-0.
30. YOGENDRAKUMAR, V. et al. Hematoma Expansion Shift Analysis to Assess Acute Intracerebral Hemorrhage Treatments. **Neurology**, v. 97, n. 8, p. e755-e764, aug. 2021. doi: 10.1212/WNL.00000000000012393.
31. FISHER, C. M. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, v. 30, n. 3, p. 536-550, jul. 1971. doi: 10.1097/00005072-197107000-00015.
32. MAGID-BERNSTEIN, J. et al. Cerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Treatment, and Future Directions. **Circulation Research**, v. 130, n. 8, p. 1204–1229, apr. 2022. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319949
33. PONTES-NETO, O. M. (Ed.). **Neurologia Vascular: Tópicos Avançados.** São Paulo/SP, Editora Atheneu, 2015. Páginas 25-47. Série Psiquiatria, Neurologia e Psicologia Médica (Ed: Wilson Marques Júnior). ISBN: 9788538806738.
34. PONTES-NETO, O. M. et al. COMITÊ EXECUTIVO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES E DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES DA ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA. Diretrizes para o Manejo de Pacientes com Hemorragia Intraparenquimatosa Cerebral Espontânea. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 67, n. 3-B, p. 940-950, 2009. doi: 10.1590/s0004-282x2009000500034.
35. GREENBERG, S. M. et al. AMERICAN HEART ASSOCIATION/AMERICAN STROKE ASSOCIATION. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 17,

- 101161STR00000000000000407. may. 2022. doi: 10.1161/STR.00000000000000407. Epub ahead of print.
36. GOLDSTEIN, J. N. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. **Neurology**, v. 68, n. 12, p. 889–894, mar. 2007. doi: 10.1212/01.wnl.0000257087.22852.21.
  37. MÄURER, M. et al. Differentiation between intracerebral hemorrhage and ischemic stroke by transcranial color-coded duplex-sonography. **Stroke**, v. 29, n. 12, p. 2563-2567, 1998. doi: 10.1161/01.str.29.12.2563.
  38. KUKULSKA-PAWLUCZUK, B.; KSIĄZKIEWICZ, B.; NOWACZEWSKA, M. Imaging of spontaneous intracerebral hemorrhages by means of transcranial color-coded sonography. **European Journal of Radiology**, v. 81, n. 6, p. 1253-1258, 2012. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.02.066.
  39. PÉREZ, E. S. et al. Transcranial duplex sonography for monitoring hyperacute intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 40, n. 3, p. 987-990, 2009. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.524249.
  40. THE NATIONAL INSTITUTE FOR NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE (NINDS) rt-PA STROKE STUDY GROUP. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 24, p. 1581-1587, dec. 1995. doi: 10.1056/NEJM199512143332401.
  41. HACKE, W. et al. ECASS INVESTIGATORS. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 13, p. 1317-1329, sep. 2008. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
  42. BERKHEMER, O. A. et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 1, p. 11-20, jan. 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1411587.
  43. GOYAL, M. et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 11, p. 1019-1030, mar. 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1414905.
  44. SAVER, J. L. et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 24, p. 2285-2295, jun. 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1415061.
  45. CAMPBELL, B. C. et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 11, p. 1009-1018, mar. 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
  46. JOVIN, T. G. et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 24, p. 2296-2306, jun. 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
  47. MARTINS, S. O. et al. Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of

- Brazil. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 24, p. 2316-2326, jun. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2000120.
48. LANGHORNE, P. et al. Stroke unit care benefits patients with intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis. **Stroke**, v. 44, n. 11, p. 3044–3049, 2013. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001564.
  49. DIRINGER, M. N.; EDWARDS, D. F. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. **Critical Care Medicine**, v. 29, n. 3, p. 635–640, 2001. doi: 10.1097/00003246-200103000-00031.
  50. UNGERER, M. N. et al. Stroke unit admission is associated with better outcome and lower mortality in patients with intracerebral hemorrhage. **European Journal of Neurology**, v. 27, n. 5, p. 825–832, 2020. doi: 10.1111/ene.14164.
  51. RONNING, O. M.; GULDVOG, B.; STAVEM, K. The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. **Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry**, v. 70, n. 5, p. 631–634, 2001. doi: 10.1136/jnnp.70.5.631.
  52. CINCURA, C. et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. **Cerebrovascular Diseases**, v. 27, n. 2, p. 119-122, 2009. doi: 10.1159/000177918.
  53. HEMPHILL III, J. C. The ICH Score: A Simple, Reliable Grading Scale for Intracerebral Hemorrhage. **Stroke**, v. 32, n. 4, p. 891-897, 2001. doi: 10.1161/01.str.32.4.891.
  54. SILVA, Y. et al. Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 36, n. 1, p. 86–91, 2005. doi: 10.1161/01.STR.0000149615.51204.0b.
  55. BROTT, T. et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 28, n. 1, p. 1–5, 1997. doi: 10.1161/01.str.28.1.1.
  56. GODOY, D. A. et al. Intracranial Hypertension After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence and Mortality Rate. **Neurocritical Care**, v. 31, n. 1, p. 176-187, 2019. doi: 10.1007/s12028-018-0658-x.
  57. QURESHI, A. I. et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 11, p. 1033-1043, sep. 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1603460.
  58. BUTCHER K. S. et al. The intracerebral hemorrhage acutely decreasing arterial pressure trial. **Stroke**, v. 44, n. 3, p. 620-626, 2013. doi:10.1161/STROKEAHA.111.000188.

59. KOCH, S. et al. Rapid blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: feasibility and safety. **Neurocritical Care**, v. 8, n. 3, p. 316-321, 2008. doi: 10.1007/s12028-008-9085-8.
60. BOULOUIS, G. et al. Intensive blood pressure lowering in patients with acute intracerebral haemorrhage: clinical outcomes and haemorrhage expansion. Systematic review and meta-analysis of randomised trials. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 88, n. 4, p. 339-345, 2017. doi: 10.1136/jnnp-2016-315346.
61. MOULLAALI, T. J. et al. Early lowering of blood pressure after acute intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 93, n.1, p. 6-13, 2022. doi: 10.1136/jnnp-2021-327195.
62. MAYER, S. A. et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 20, p. 2127-2137, mai. 2008. doi: 10.1056/NEJMoa0707534.
63. SPRIGG, N. et al. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. **Lancet**, v. 391, n. 10135, p. 2107-2115, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31033-X.
64. MERETOJA, A. et al. Tranexamic acid in patients with intracerebral haemorrhage (STOP-AUST): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. **Lancet Neurology**, v. 19, n. 12, p. 980-987, 2020. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30369-0.
65. SARODE, R. et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. **Circulation**, v. 128, n. 11, p. 1234-1243, sep. 2013. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283.
66. STEINER, T. et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. **Lancet Neurology**, v. 15, n. 6, p. 566-573, 2016. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00110-1.
67. CHRISTENSEN, H. et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. **European Stroke Journal**, v. 4, n. 4, p. 294-306, 2019. doi: 10.1177/2396987319849763.
68. SHOAMANESH, A. et al. Canadian stroke best practice recommendations: Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, 7th Edition Update 2020. **International Journal of Stroke**, v. 16, n. 3, p. 321-341, 2021. doi: 10.1177/1747493020968424.
69. POLLACK JR., C. V. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 6, p. 511-520, aug. 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1502000.

70. SIEGAL, D. M. et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 25, p. 2413–2424, dec. 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1510991.
71. CONNOLLY, S. J. et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 12, p. 1131–1141, sep. 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1607887.
72. MENDELOW, A. D. et al. STICH INVESTIGATORS. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. **Lancet**, v. 365, n. 9457, p. 387–397, jan. 2005. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17826-X.
73. MOULD, W. A. MISTIE INVESTIGATORS. Minimally Invasive Surgery Plus Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator for Intracerebral Hemorrhage Evacuation Decreases Perihematomal Edema. **Stroke**, v. 44, n. 3, p. 627–634, 2013. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000411.
74. HANLEY, D. F. et al. MISTIE III INVESTIGATORS. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. **Lancet**, v. 393, n. 10175, p. 1021–1032, mar. 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30195-3.
75. VITT, J. R. Minimally invasive surgery for intracerebral hemorrhage. **Current Opinion in Critical Care**, v. 26, n. 2, p. 129–136, 2020. doi:10.1097/MCC.0000000000000695.
76. KURAMATSU, J. B. et al. Association of surgical hematoma evacuation vs conservative treatment with functional outcome in patients with cerebellar intracerebral hemorrhage. **JAMA: the Journal of the American Medical Association**, v. 322, n. 14, p. 1392–1403, 2019. doi: 10.1001/jama.2019.13014.
77. MONRO, A. **Observations on the structure and function of the nervous system**. Edinburgh: Creech and Johnson, 1783.
78. KELLIE, G. An account of the appearances observed in the dissection of two of the three individuals presumed to have perished in the storm of the 3rd, and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 4th November 1821 with some reflections on the pathology of the brain. **Transactions of the Medico-Chirurgical Society of Edinburgh**, v. 1, p. 84–169, 1824.
79. WILSON, M. H. Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 36, n. 8, p. 338–350, 2016. doi: 10.1177/0271678X16648711.
80. TANAKA, A. K. S. R. et al. **Manual de Orientações sobre Cuidados de Enfermagem com Pacientes em Uso de Derivação Ventricular Externa e Monitorização da Pressão Intracraniana**. 2021, 26 p. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021. ISBN 978-65-86232-83-7.

81. FERNANDO, S. M. et al. Diagnosis of elevated intracranial pressure in critically ill adults: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 366, p. 14225, jul. 2019. doi: 10.1136/bmj.l4225.
82. POSNER, J. B. (Ed.) et. al. **Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma**. 4<sup>th</sup> Ed. New York/NY, USA, Oxford University Press, 2007. ISBN 978-0-19-532131-9.
83. BEKAR A. et al. Risk factors and complications of intracranial pressure monitoring with a fiberoptic device. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 16, n. 2, p. 236-240, 2009. doi: 10.1016/j.jocn.2008.02.008.
84. CHESNUT, R. M. et al. GLOBAL NEUROTRAUMA RESEARCH GROUP. A Trial of Intracranial-Pressure Monitoring in Traumatic Brain Injury. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 26, p. 2471-2481, dec. 2012. doi: 10.1056/NEJMoa1207363.
85. MORAES, F. M.; SILVA, G. S. Noninvasive intracranial pressure monitoring methods: a critical review. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 79, n. 5, p. 437-446, 2021. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0300.
86. ROBBA, C. et al. Non-invasive assessment of intracranial pressure. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 134, n. 1, p. 4-21, 2016. doi: 10.1111/ane.12527.
87. ROBBA, C. et al. Multimodal non-invasive assessment of intracranial hypertension: an observational study. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 379, jun. 2020. doi: 10.1186/s13054-020-03105-z.
88. DI CHIRO, G. Movement of the cerebrospinal fluid in human beings. **Nature**, v. 204, p. 290–291, oct. 1964. doi: 10.1038/204290a0.
89. HAIREH, S. S. Pathogenesis of oedema of the optic disc. **Documenta Ophthalmologica**, v. 24, n. 2, p. 289-411, 1968. doi: 10.1007/BF02550944.
90. KILLER, H. E. et al. Cerebrospinal fluid dynamics between the intracranial and the subarachnoid space of the optic nerve. Is it always bidirectional? **Brain**, v. 130, pt 2, p. 514-520, 2007. doi: 10.1093/brain/awl324.
91. DEIENHAMMER, F. et al. Anatomy of CSF-Related Spaces and Barriers Between Blood, CSF, and Brain. **Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology**. [S.l.: s.n.], v. 1. p. 19, 2015.
92. BARREIRA, C. M. A. **Avaliação ultrassonográfica da bainha do nervo óptico como preditor de deterioração neurológica em pacientes com traumatismo cranioencefálico**. 2016. 100 p. Dissertação (Mestrado em Neurociências). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2016.
93. ERTL, M.; GAMULESCU, M-A.; SCHLACHETZKI, F. **Application of Orbital Sonography in Neurology, Sonography, Dr. Kerry Thoires (Ed.)**. Rijeka, Croatia. Intech, 2012. ISBN 978-953-307-947-9.

94. HELMKE, K.; HANSEN, H. C. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension: I. Experimental study. **Pediatric Radiology**, v. 26, n. 10, p. 701-705, 1996. doi: 10.1007/BF01383383.
95. HELMKE, K.; HANSEN, H. C. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension: II. Patient study. **Pediatric Radiology**, v. 26, n. 10, p. 706-710, 1996. doi: 10.1007/BF01383384.
96. HANSEN, H. C.; HELMKE, K.; KUNZE, K. Optic nerve sheath enlargement in acute intracranial hypertension. **Neuro-Ophthalmology**, v. 14, n. 6, p. 345-354, 1994. doi: 10.3109/01658109409024061.
97. HANSEN, H. C.; HELMKE, K. Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests. **Journal of Neurosurgery**, v. 87, n. 1, p. 34-40, 1997. doi: 10.3171/jns.1997.87.1.0034.
98. BLAIVAS, M.; THEODORO, D.; SIERZENSKI, P. R. Elevated Intracranial Pressure Detected by Bedside Emergency Ultrasonography of the Optic Nerve Sheath. **Academic Emergency Medicine**, v. 10, n. 4, p. 376-381, 2003. doi: 10.1111/j.1553-2712.2003.tb01352.x.
99. GIRISGIN, A. S. et al. The role of optic nerve ultrasonography in the diagnosis of elevated intracranial pressure. **Emergency Medical Journal**, v. 24, n. 4, p. 251-254, 2007. doi: 10.1136/emj.2006.040931.
100. KARAKITSOS, D. et al. Transorbital sonographic monitoring of optic nerve diameter in patients with severe brain injury. **Transplantation proceedings**, v. 38, n. 10, p. 3700-3706, dec. 2006. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.10.185.
101. TAYAL, V. S. et al. Emergency Department Sonographic Measurement of Optic Nerve Sheath Diameter to Detect Findings of Increased Intracranial Pressure in Adult Head Injury Patients. **Annals of Emergency Medicine**, v. 49, n. 4, p. 508-514, apr. 2007. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.06.040.
102. GOEL, R. S. et al. Utility of optic nerve ultrasonography in head injury. **Injury - International Journal of the Care of the Injured**, v. 39, n. 5, p. 519-524, may 2008. doi: 10.1016/j.injury.2007.09.029.
103. SOLDATOS, T. et al. Optic nerve sonography in the diagnostic evaluation of adult brain injury. **Critical Care**, v. 12, n. 3, p. R67, sep 2008. doi: 10.1186/cc6897.
104. GEERAERTS, T. et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. **Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 10, p. 1704-1711, oct. 2007. doi: 10.1007/s00134-007-0797-6.
105. KIMBERLY, H. H. et al. Correlation of Optic Nerve Sheath Diameter with Direct Measurement of Intracranial Pressure. **Academic Emergency Medicine**, v. 15, n. 2, p. 201-204, 2008. doi: 10.1111/j.1553-2712.2007.00031.x.

106. MORETTI, R. et al. Reliability of Optic Nerve Ultrasound for the Evaluation of Patients with Spontaneous Intracranial Hemorrhage. **Neurocritical Care**, v. 11, n. 3, p. 406–410, 2009. doi 10.1007/s12028-009-9250-8.
107. RAJAJEE, V. et al. Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. **Neurocritical Care**, v. 15, n. 3, p. 506–515, dec. 2011. doi: 10.1007/s12028-011-9606-8.
108. MAISSAN, I. M. et al. Ultrasonographic measured optic nerve sheath diameter as an accurate and quick monitor for changes in intracranial pressure. **Journal of Neurosurgery**, v. 123, n. 3, p. 743-747, 2015. doi: 10.3171/2014.10.JNS141197.
109. ROBBA, C. et al. Ultrasound non-invasive measurement of intracranial pressure in neurointensive care: A prospective observational study. **PLoS Medicine**, v. 14, n. 7, p. e1002356, 2017. doi: 10.1371/journal.pmed.1002356.
110. JEON, J. P. et al. Correlation of optic nerve sheath diameter with directly measured intracranial pressure in Korean adults using bedside ultrasonography. **PLoS One**, v. 12, n. 9, p. e0183170, sep. 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0183170.
111. AGRAWAL, A. et al. Comparison of Two Techniques to Measure Optic Nerve Sheath Diameter in Patients at Risk for Increased Intracranial Pressure. **Critical Care Medicine**, v. 47, n. 6, p. e495-e501, 2019. doi: 10.1097/CCM.00000000000003742.
112. ROBBA, C. et al. Optic nerve sheath diameter measured sonographically as non-invasive estimator of intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. **Intensive Care Medicine**, v. 44, n. 8, p. 1284–1294, 2018. doi: 10.1007/s00134-018-5305-7.
113. KOZIARZ, A. et al. Bedside Optic Nerve Ultrasonography for Diagnosing Increased Intracranial Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v. 171, n. 12, p. 896-905, dec. 2019. doi:10.7326/M19-0812.
114. WANG, L-J. et al. Ultrasonography Assessments of Optic Nerve Sheath Diameter as a Noninvasive and Dynamic Method of Detecting Changes in Intracranial Pressure. **JAMA Ophthalmology**, v. 136, n. 3, p. 250-256, 2018. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.6560.
115. SKOLOUDÍK, D. et al. Distal enlargement of the optic nerve sheath in the hyperacute stage of intracerebral haemorrhage. **British Journal of Ophthalmology**, v. 95, n. 2, p. 217-221, 2011. doi: 10.1136/bjo.2009.172890.
116. KALANTARI, H. et al. Correlation of optic nerve sheath diameter measurements by computed tomography and magnetic resonance imaging. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 31, n. 11, p. 1595-1597, 2013. doi: 10.1016/j.ajem.2013.07.028.
117. XU, H. et al. Dilated Optic Nerve Sheath Diameter Predicts Poor Outcome in Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. **Cerebrovascular Diseases**, v. 51, n. 2, p. 199–206, 2022. doi: 10.1159/000518724.

118. CZOSNYKA, M. et. al. Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography. **Journal of Neurosurgery**, v. 88, n. 5, p. 802-808, 1998. doi: 10.3171/jns.1998.88.5.0802.
119. STEINER, T. et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. **International Journal of Stroke**, v. 9, n. 7, p. 840-855, 2014. doi: 10.1111/ij.s.12309.
120. ALEXANDROV, A. V. **Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment**. New York/NY, USA, Blackwell Publishing, 2004. ISBN 1-4051-0381-7.
121. BRISSON, R. T. et. al. Association Between Tomographic Characteristics of the Temporal Bone and Transtemporal Window Quality on Transcranial Color Doppler Ultrasound in Patients with Stroke or Transient Ischemic Attack. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 47, n. 3, p. 511-516, mar. 2021. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.10.023.
122. KOTHARI, R. U. et. al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. **Stroke**, v. 27, n. 8, p. 1304-1305, 1996. doi: 10.1161/01.str.27.8.1304.
123. RANKIN, J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. **Scottish Medical Journal**, v. 2, n. 5, p. 200-215, 1957. doi: 10.1177/003693305700200504.
124. LINDSAY WILSON, J. T. et. al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. **Stroke**, v. 33, n. 9, p. 2243-2246, 2002. doi: 10.1161/01.str.0000027437.22450.bd.
125. ROBBA, C. et. al. SYNAPSE-ICU INVESTIGATORS. Intracranial pressure monitoring in patients with acute brain injury in the intensive care unit (SYNAPSE-ICU): an international, prospective observational cohort study. **Lancet Neurology**, v. 20, n. 7, p. 548–558, 2021. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00138-1.
126. NALDI, A. et. al. Ultrasonography Monitoring of Optic Nerve Sheath Diameter and Retinal Vessels in Patients with Cerebral Hemorrhage. **Journal of Neuroimaging**, v. 29, n. 3, p. 394-399, 2019. doi: 10.1111/jon.12604.
127. BENDER, M. et. al. Optic nerve sheath diameter sonography during the acute stage of intracerebral hemorrhage: a potential role in monitoring neurocritical patients. **Ultrasound Journal**, v. 12, n. 1, p. 47, nov. 2020. doi: 10.1186/s13089-020-00196-1.
128. NALDI, A. et. al. Optic nerve sheath diameter asymmetry in healthy subjects and patients with intracranial hypertension. **Neurological Sciences**, v. 41, n. 2, p. 329–333, 2020. doi: 10.1007/s10072-019-04076-y.
129. VAIMAN, M. et. al. Noninvasive assessment of the intracranial pressure in non-traumatic intracranial hemorrhage. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 34, p. 177-181, dec. 2016. doi: 10.1016/j.jocn.2016.06.008.

130. PATEL, R. et. al. Ultrasound of Optic Nerve Sheath Diameter and Stroke Outcomes. **Critical Care Explorations**, v. 3, n. 11, p. e0565, nov. 2021. doi: 10.1097/CCE.0000000000000565.
131. QURESHI, A. I. et. al. Effect of Moderate and Severe Persistent Hyperglycemia on Outcomes in Patients With Intracerebral Hemorrhage. **Stroke**, v. 53, n. 4, p. 1226-1234, 2022. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034928.
132. NAGASAKA, T.; INAO, S.; WAKABAYASHI, T. What does the CT angiography "spot sign" of intracerebral hemorrhage mean in modern neurosurgical settings with minimally invasive endoscopic techniques? **Neurosurgical Review**, v. 36, n. 3, p. 341-348, 2013. doi: 10.1007/s10143-012-0437-7.
133. KIM, H-T. et. al. Surgery versus Conservative Treatment for Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage in Spot Sign Positive Patients. **Journal of Korean Neurosurgical Society**, v. 58, n. 4, p. 309-315, 2015. doi: 10.3340/jkns.2015.58.4.309.
134. JANG, J. H. et. al. Surgical strategy for patients with supratentorial spontaneous intracerebral hemorrhage: minimally invasive surgery and conventional surgery. **Journal of Cerebrovascular and Endovascular Neurosurgery**, v. 22, n. 3, p. 156-164, 2020. doi: 10.7461/jcen.2020.22.3.156.
135. GEBEL, J. M. et. al. Comparison of the ABC/2 estimation technique to computer-assisted volumetric analysis of intraparenchymal and subdural hematomas complicating the GUSTO-1 trial. **Stroke**, v. 29, n. 9, p. 1799-1801, 1998. doi: 10.1161/01.str.29.9.1799.
136. VALIENTE, R. A. et. al. Clinical Features Associated with Early Hospital Arrival after Acute Intracerebral Hemorrhage: Challenges for New Trials. **Cerebrovascular Diseases**, v. 26, n. 4, p. 404-408, 2008. doi: 10.1159/000151681.
137. ROCHA, E. A. et. al. Cerebral Microembolism in Intracerebral Hemorrhage: A Prospective Case-Control Study. **Neurocritical Care**, v. 34, n. 2, p. 547-556, 2021. doi: 10.1007/s12028-020-01073-4.
138. LOCHNER, P. et. al. Optic nerve sheath diameter: present and future perspectives for neurologists and critical care physicians. **Neurological Sciences**, v. 40, n. 12, p. 2447-2457, 2019. doi: 10.1007/s10072-019-04015-x.
139. MARINONI, M. et. al. Technical limits in transcranial Doppler recording: Inadequate acoustic windows. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 23, n. 8, p.1275-1277, 1997. doi: 10.1016/S0301-5629(97)00077-X.
140. BRUNSER, A. M. et. al. Transcranial Doppler in a Hispanic–Mestizo population with neurological diseases: a study of sonographic window and its determinants. **Brain and Behavior**, v. 2, n. 3, p. 231–236, 2012. doi: 10.1002/brb3.46.

141. DEL BRUTTO, O. H. et. al. Temporal bone thickness and texture are major determinants of the high rate of insonation failures of transcranial doppler in amerindians (the Atahualpa Project). **Journal of Clinical Ultrasound**, v. 44, n. 1, p. 55-60, 2016. doi: 10.1002/jcu.22284.

**ANEXO A – Escala de Coma de Glasgow**

| <b>Abertura ocular</b>    | <b>Melhor resposta verbal</b> | <b>Melhor resposta motora</b> |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1. Ausente.               | 1. Ausente.                   | 1. Ausente.                   |
| 2. Com estímulo doloroso. | 2. Sons incompreensíveis.     | 2. Decerebração.              |
| 3. Com estímulo verbal.   | 3. Palavras inapropriadas.    | 3. Decorticação.              |
| 4. Espontânea.            | 4. Desorientado.              | 4. Retirada.                  |
|                           | 5. Orientado.                 | 5. Localiza estímulo.         |
|                           |                               | 6. Segue comandos.            |

Fonte: Lancet, 1974, v. 2, p. 81-84.

## ANEXO B – ICH score

| DADO CLINICO        | ACHADO         | PONTOS              |
|---------------------|----------------|---------------------|
| GLASGOW DA ADMISSÃO | 3-4            | 2                   |
|                     | 5-12           | 1                   |
|                     | 13-15          | 0                   |
| IDADE               | >= 80 ANOS     | 1                   |
|                     | < 80 ANOS      | 0                   |
| LOCAL DO HEMATOMA   | Infratentorial | 1                   |
|                     | Supratentorial | 0                   |
| VOLUME DO HEMATOMA  | >= 30ml        | 1                   |
|                     | < 30ml         | 0                   |
| HEMOVENTRÍCULO      | SIM            | 1                   |
|                     | NAO            | 0                   |
| ESCORE ICH          |                | <b>0 - 6 PONTOS</b> |

| ESCORE ICH | MORTALIDADE EM 30 DIAS |
|------------|------------------------|
| 0          | 0%                     |
| 1          | 13%                    |
| 2          | 26%                    |
| 3          | 72%                    |
| 4          | 97%                    |
| 5          | 100%                   |
| 6          | 100%                   |

*Hemphill et al, Stroke 2001.*

**ANEXO C – Escala de Rankin modificada (eRm)**

| <b>Grau</b> | <b>Descrição</b>   |
|-------------|--|
| 0           | Sem sintomas.  |
| 1           | <b>Nenhuma incapacidade significativa</b> , a despeito dos sintomas; capaz de conduzir todos os deveres e as atividades habituais.                         |
| 2           | <b>Leve incapacidade</b> ; incapaz de realizar todas as atividades prévias, porém é independente para os cuidados pessoais.                                |
| 3           | <b>Incapacidade moderada</b> ; requer alguma ajuda, mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador).                                |
| 4           | <b>Incapacidade moderadamente severa</b> ; incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência. |
| 5           | <b>Deficiência grave</b> ; confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de enfermagem.  |
| 6           | Óbito.   |

Fonte: *Stroke*, 2002, v. 33, p. 2243-2246.

## ANEXO D – Certificado de trabalho premiado



**AVC<sup>20</sup>|19**  
 XII CONGRESSO BRASILEIRO  
 DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES  
 16 a 19 de outubro de 2019, Goiânia-GO

### *Certificado Prêmio Norberto Cabral*

Certificamos que o trabalho intitulado **“HEMATOMA VOLUME MEASUREMENTS BY TRANSCRANIAL COLOR-CODED SONOGRAPHY HAS A GOOD CORRELATION WITH CRANIAL CT SCANS IN ACUTE INTRACEREBRAL HEMORRHAGE PATIENTS: A TREND-ICH STUDY?”**, de autoria de Luca Baraldi Lamana, Francisco Antunes Dias, Otavio Costa Vincenzi, Guilherme Gustavo Riccioppo Rodrigues, Luisa Franciscatto, Gregoire Boulouis, Joshua N. Goldstein, João Pereira Leite e Octavio Marques Pontes-Neto, apresentado na categoria **Oral**, ficou em **1º LUGAR** no **PRÊMIO NORBERTO CABRAL** durante o **XII CONGRESSO BRASILEIRO DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES**, realizado no Centro de Convenções de Goiânia, no período de 16 a 19 de outubro de 2019.

Goiânia/GO, 19 de outubro de 2019.

**Dr. Marco Túlio Araújo Pedatella**  
 Presidente do Congresso

**Dra. Clara Monteiro Antunes Barreira**  
 Coordenadora da Comissão Científica

