

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

THIAGO OSCAR GOULART

**Análise epidemiológica de internações, óbitos, custos, tratamentos
e procedimentos relacionados a doenças cerebrovasculares no
Brasil, nos períodos pré, intra e pós-pandemia de COVID-19**

Ribeirão Preto
2023

THIAGO OSCAR GOULART

Análise epidemiológica de internações, óbitos, custos, tratamentos e procedimentos relacionados a doenças cerebrovasculares no Brasil, nos períodos pré, intra e pós-pandemia de COVID-19

Versão corrigida

A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Neurologia

Orientador: Prof Dr. Octávio Marques Pontes-Neto

Coorientadora: Prof Dr^a Millene Rodrigues Camilo

Ribeirão Preto
2023

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.

Goulart, Thiago Oscar

Análise epidemiológica de internações, óbitos, custos, tratamentos e procedimentos relacionados a doenças cerebrovasculares no Brasil, nos períodos pré, intra e pós-pandemia de COVID-19. Ribeirão Preto, 2023.

90 p.: il.; 30cm

Dissertação (Mestrado em Neurociências) - Programa de Pós-graduação em Neurologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Área de Concentração: Neurologia.

Orientador: Pontes-Neto, Octávio Marques.

Coorientadora: Camilo, Millene Rodrigues

Versão corrigida.

1. Acidente Vascular Cerebral isquêmico. 2. Hemorragia Intracraniana. 3. Hemorragia Subaracnóidea. 4. Pandemia. 5. COVID-19. 6. Coronavírus. 7. Epidemiologia.

Nome: GOULART, Thiago Oscar

Título: Análise epidemiológica de internações, óbitos, custos, tratamentos e procedimentos relacionados a doenças cerebrovasculares no Brasil, nos períodos pré, intra e pós-pandemia de COVID-19. 2023.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Aprovado em: / /2023

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos profissionais de saúde de todo mundo que foram capazes de honrar seus juramentos durante o período de Pandemia, expondo-se a uma ameaça pouco conhecida na época, sem tratamento específico ou vacinação, dedicando-se com extrema gana, além do ponto de esgotamento físico e mental. Foi um período caótico, repleto de ingerências e/ou autoritarismos Governamentais em diferentes locais, quase apocalíptico, como a pintura “O Triunfo da Morte” de Bruegel. Mesmo com mil caindo ao lado e dez mil à direita, a Fé e a Esperança mantiveram-se com guarda levantada.

Atuaram como o Cruzadista no filme “O Sétimo Selo” que, ao desembarcar em uma praia desconhecida, deparou-se com a Morte e desafiou-a para um jogo de xadrez. Tal cena simboliza a luta do ser humano diante da Morte utilizando a Razão, como se faz por meio da Ciência e Medicina. No entanto, a Razão é o instrumento, ao passo que a Fé é a motivação para a mão hábil lograr seus feitos.

AGRADECIMENTOS

A Rosane Aparecido Monteiro, pelo trabalho primordial de extensa coleta de dados para a execução deste trabalho.

Ao meu orientador, Professor Octávio Marques Pontes-Neto, e coorientadora, Prof^a Dr^a. Millene Rodrigues Camilo, pelo apoio, atenção e ensinamentos ao longo da Residência Médica, Fellowship e Mestrado.

À Prof^a Gleici da Silva Castro Pardoná, pela contribuição com a análise estatística da dissertação.

A Thire Baggio Marazzi, pela contribuição, em especial por sua expertise no tema de Hemorragia Subaracnóide.

Aos meus prezados colegas durante o Fellowship em Neurologia Vascular, Lara Guimarães Queiroz Silva e José Rosemberg Costa Lima Filho, além de Andressa Gomes Niederauer, pela parceria e companheirismo.

Aos médicos assistentes da Neurologia Vascular do HCFMRP-USP (Carlos Eduardo Massote Fontanini, Cristiano Milani, Francisco Coletto, Francisco Dias Antunes, Frederico Fernandes Aléssio Alves, Kamila Santos Ferreira, Otávio Costa Vicenzi, Renato Ramon Cruz, Rui Kléber do Vale Martins Filho), por contribuírem sobremaneira para minha formação em Neurologia Vascular.

À Universidade de São Paulo e ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, por me proporcionarem a formação profissional de excelência ao longo dos últimos 11 anos.

À minha família, em especial meus pais, João Batista Goulart e Maria das Graças Goulart, e meu irmão, João Paulo Sanchez Rezende Goulart, por serem meu porto seguro.

E por fim, e mais importante, a Deus, por conceder-me vida e saúde, possibilitando exercer a profissão de médico e neurocientista, e por conseguinte desenvolver este trabalho em prol da vida e saúde do próximo.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

EPIGRAFE

“Quem salva uma vida salva o mundo inteiro.”

Filme “A Lista de Schindler” (referência ao Talmude)

RESUMO

GOULART, T.O. Análise epidemiológica de internações, óbitos, custos, tratamentos e procedimentos relacionados a doenças cerebrovasculares no Brasil, nos períodos pré, intra e pós-pandemia de COVID-19. 2023. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Introdução:

As doenças cerebrovasculares (DCV) representam uma preocupação de Saúde Global, sendo a primeira causa de incapacidade no mundo e a segunda causa de mortalidade (a primeira no Brasil). Apesar disso, são escassos os dados sobre o impacto da pandemia de COVID-19 na epidemiologia das doenças cerebrovasculares no Brasil.

Objetivos:

O estudo visa analisar a incidência, mortalidade, tratamento, procedimentos e custos relacionados a doenças cerebrovasculares (Hemorragia Subaracnóidea [HSA], Hemorragia Intracerebral [HIC] e AVC Isquêmico [AVCi]) logo antes, durante e depois da pandemia de COVID-19.

Métodos:

Neste levantamento epidemiológico, os dados foram obtidos do DataSUS, um banco de dados público. Para a busca, utilizou-se o sistema de notificação da CID-10 de I60 a I64, incluindo internações, óbitos, tratamentos e custos relacionados a cada CID-10. Foram analisadas a incidência, mortalidade, tratamento, procedimentos e custos relacionados às três doenças cerebrovasculares (HSA, HIC e AVCi) no período entre 2017 e 2022.

Resultados:

Entre 2017 e 2022, foram notificados 1.283.435 casos de DCV (HSA=4,7%; HIC=8,8%; e AVCi=86,5%). 52,4% eram do sexo masculino e 47,6% do sexo feminino. As porcentagens de mortalidade foram: HSA=20,2%, HIC=25,3%, AVCi=15,3%. A partir de 2020, notou-se um aumento significativo de HIC: I61=27,64%. A média de dias de internação para cada CID foi: I60=10,0; I61=9,7; I62= 9,9; I63=8,5; I64=7,3, com queda de cerca de 10% da duração para todos CIDs em 2020 e/ou 2021. 18,4% dos aneurismas rotos foram tratados: embolizações=73,37%; clipagem neurocirúrgica=26,63% dos casos de HSA. Ambos os procedimentos tiveram redução com a pandemia, comparando 2019 com 2020: embolizações=-

9,4%; clipagem=-15,2%; assim como angioplastia=-17,22%. Houve redução do percentual de HIC com abordagem cirúrgica: 2017=11,45%; 2022=8,76%. As taxas de trombólise foram baixas, mas com tendência crescente: foram realizadas 22.969, subindo de 1,6% em 2017 para 2,3% em 2022 de todos os AVCi. Os custos anuais relacionados a essas doenças aumentaram vertiginosamente (+49,01%), passando de R\$360.710.749,92 em 2017 para R\$537.511.793,62 em 2022. Os custos por cada internação foram: I60=R\$6.504,82; I61=R\$3.378,85; I62=R\$4.013,44; I63=R\$1.965,58; I64=R\$1.494,04.

Conclusões:

Este estudo demonstra resultados dramáticos relacionados às DCV's no sistema de saúde pública do Brasil, com aumento da incidência e de custos associados a baixas taxas de trombólise e procedimentos. Além disso, a Pandemia COVID-19 influenciou na duração da internação, com indícios de altas antecipadas, e com redução de angioplastia, embolização e clipagem de aneurismas. Os custos com internação de HSA foram três vezes maiores do que com AVCi e duas vezes maiores do que com HIC. Os resultados podem direcionar as políticas de Saúde Pública no Brasil. Pesquisas semelhantes em outros países de baixa e média renda são encorajadas.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral isquêmico; Hemorragia Intracraniana; Hemorragia Subaracnóidea; Pandemia; COVID-19; Coronavírus; Epidemiologia.

ABSTRACT

GOULART, T.O. Epidemiological analysis of admissions, deaths, costs, treatments, and procedures related to cerebrovascular diseases in Brazil, in pre, intra and post COVID-19 pandemics periods. 2023. Masters Dissertation – Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2023

Introduction:

Cerebrovascular diseases (CVD) represent a concern for Global Health, being the first cause of disability in the world and the second cause of mortality (the first in Brazil). Despite this, there are few data on the impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of cerebrovascular diseases in Brazil.

Aims:

The study aimed to analyze the incidence, mortality, treatment, procedures and costs related to cerebrovascular diseases (SAH, ICH, and IS) just before, during, and after the COVID-19 pandemic.

Methods:

In this epidemiological survey, we obtained data from DataSUS, a public database. For the search, we used the ICD-10 notification system from I60 to I64, including hospitalizations, deaths, treatments, and costs related to each ICD-10. The incidence, mortality, treatment, procedures, and costs related to cerebrovascular diseases (Subarachnoid Hemorrhage [SAH], Intracerebral Hemorrhage [ICH], and Ischemic Stroke [CVA]) were fatal in the period between 2017 and 2022.

Results:

Between 2017 and 2022, 1.283.435 cases of CVD were reported (SAH=4,7%; HIC=8,8%; and IS=86,5%). 52,4% were male and 47,6% were female. Mortality percentages were: SAH=20,2%, HIC=25,3%, IS=15,3%. As of 2020, there was a significant increase in ICH: I61=+27,64%. The average length of stay for each ICD was, in days: I60=10,0; I61=9,7; I62=9,9; I63=8,5; I64=7,3, with a decrease of about 10% in duration for all ICDs in 2020 and/or 2021. Overall, 18,4% of ruptured aneurysms were treated with embolizations (73,37%) and neurosurgical clipping (26,63%) of SAH cases. Both procedures had a drop with the pandemic,

comparing 2019 with 2020: embolizations=-9,4%; clipping=-15,2%; as well as angioplasty=-17,22%. There was a reduction in the percentage of ICH with surgical approach: 2017=11,45%; 2022=8,76% Thrombolysis rates were low, but with an increasing trend: 22.969 were performed, rising from 1,6% in 2017 to 2,3% in 2022 of all strokes. Medical costs related to these diseases increased dramatically (+49,01%), from R\$ 360.710.749,92 in 2017 to R\$ 537.511.793,62 in 2022. The costs per hospitalization were: I60=R\$ 6.504,82; I61=BRL 3.378,85; I62=BRL 4.013,44; I63=BRL 1.965,58; I64=BRL 1.494,04.

Conclusions:

This study demonstrates dramatic results related to CVD in the Brazilian public health system, with increased incidence and costs associated with thrombolysis rates and procedures. In addition, the COVID-19 Pandemics influenced the length of hospital stay, with effects on early discharges, and with a reduction in angioplasty, embolization and clipping of aneurysms. Hospitalization costs for SAH were three times higher than for ischemic stroke and twice as high as for ICH. The results can direct public health policies in Brazil. Similar surveys in other low and medium countries are encouraged.

Keywords: Ischemic Stroke; Intracranial Hemorrhage; Subarachnoid hemorrhage; Pandemic; COVID-19; Coronavirus; Epidemiology.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CDC - Centers for Disease Control and Prevention (Centros para Controle de Doenças e Prevenção)

SDRA - Síndrome da Desconforto Respiratório Agudo

DCV - Doenças Cerebrovasculares

AVCi - Acidente Vascular Cerebral isquêmico

HIC – Hemorragia Intracerebral

TVC - Trombose Venosa Central

HSAa - Hemorragia Subaracnóide aneurismática

AVC - Acidente Vascular Cerebral

TC - Tomografia Computadorizada sem contraste

HSA - Hemorragia Subaracnóide

mFISHER - escala modificada de Fisher

angioTC - angiotomografia computadorizada

PIC - Pressão Intracraniana

ICT - Isquemia Cerebral Tardia

VO - Via Oral

SNE - Sonda Nasoentérica

IAM - Infarto agudo do miocárdio

IRA - Injúria Renal Aguda

PNM - Pneumonia

ITU - Infecção do Trato Urinário

CTI - Centro de Terapia Intensiva

AVCh - Acidente Vascular Cerebral hemorrágico

MAV - Malformação Arteriovenosas

IC - Intervalo de Confiança

OR - Odds Ratio

rTPA - ativador do plasminogênio tecidual humano recombinante

AVCi - Acidente Vascular Cerebral isquêmico

DALY - Incapacidade por anos de vida (Disability adjusted Life-Years)

FSC - Fluxo Sanguíneo Cerebral

TM - Trombectomia Mecânica

RM - Ressonância Magnética

TNK - Tenecteplase

ACI - Artéria Carótida Interna

ACM - Artéria Cerebral Média

mRs - escala modificada de Rankin (modified Rankin scale)

CID - Código Internacional de Doença

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

DTC - Doppler Transcraniano

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Doenças Cerebrovasculares (I60 a I64).....	43
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Escala de Fisher e Escala Modificada de Fisher.....	26
Figura 2 - Angiografia demonstrando aneurisma em Topo de Carótida	27
Figura 3 - Técnica de Clipagem de Aneurisma em Artéria Cerebral	28
Figura 4 - Técnica de Embolização de Aneurisma Cerebral	29
Figura 5 - Incidência de AVCh padronizada pela idade por 100,000 anos-pessoa em 2010 ...	30
Figura 6 - Localizações comuns de Hemorragia Intracerebral.....	31
Figura 7 - SCUBA - Abordagem minimamente invasiva, mas ainda com dano tecidual	33
Figura 8 - Mapa-múndi demonstrando incidência de AVCi por 100.000 habitantes.....	34
Figura 9 - Fisiopatologia do AVCi.....	35
Figura 10 - RESILIENT trial.....	38
Figura 11 - Número de Internações por CID.....	43
Figura 12 - Média de Permanência (Dias) por CID de 2017 a 2022.....	44
Figura 13 - Internações por CID, considerando o sexo, no período 2017-2022.....	45
Figura 14 - Porcentagem de População Masculina e Feminina no Brasil.....	45
Figura 15 - Pirâmide etária da População Brasileira: em 2012 (verde escuro) e 2021 (verde claro).....	46
Figura 16 - Perfil dos Moradores de Rua: Razões para ida à Rua e Características Socioeconômicas	48
Figura 17 - Perfil dos Moradores de Rua: Trabalho e Renda.....	48
Figura 18 - Perfil dos Moradores de Rua: Acesso a Programas do Governo.....	49
Figura 19 - Perfil dos Moradores de Rua: Passagens por Instituições Públicas.....	49
Figura 20 - Prevalência do Tabagismo de 1989 a 2009 no Brasil.....	50
Figura 21 - Tabagismo no Brasil (2006 - 2021)	51
Figura 22 - Internações de DCV por Faixa Etária	51
Figura 23 - Transição da taxa de fecundidade no Brasil, na América Latina e Caribe e em outras regiões do mundo no período 1950-2020	53
Figura 24 - Número de Internações mensais por Hemorragia Subaracnóidea no Brasil.....	54
Figura 25 - Número de Internações por Hemorragia Subaracnóidea (CID I60)	54
Figura 26 - Número de Óbitos e Mortalidade por HSAa (I60)	55
Figura 27 - Média de Dias de Internação por HSAa (I60)	56
Figura 28 - Custos Anuais e por Internação (I60)	56
Figura 29 - Número de clipagem de aneurismas cerebrais em HSA.....	57
Figura 30 - Número anual de embolizações de aneurismas	58
Figura 31 - Número anual de Angioplastia para tratar Vasoespasmo em HSA	58
Figura 32 - Comparação entre Clipagens e Embolizações de Aneurismas Cerebrais por HSA no período entre 2017 e 2022	60
Figura 33 - Admissões mensais de 2017-2023 por Hemorragia Intracerebral (I61).....	61
Figura 34 - Admissões mensais (2017-2022) - outras Hemorragias Intracerebrais (I62)	62
Figura 35 - Gráficos Boxplots de Número de Admissões de Hemorragia Intracerebral (I61 e I62).....	62
Figura 36 - Número de Internações anuais por AVCh (I61 e I62).....	63

Figura 37 - Número de Óbitos anuais por Hemorragia Intracerebral (I61 e I62).....	63
Figura 38 - Mortalidade de AVCh no período entre 2017 e 2022 (I61 e I62).....	64
Figura 39 - Média do N° de Dias de Internação de Hemorragia Intracerebral (I61 e I62)	64
Figura 40 - Custos totais por AVCh (I61 e I62)	65
Figura 41 - Custos da Internação por Paciente (I61 e I62).....	65
Figura 42 - Tratamento Neurocirúrgico de Hemorragia Intracerebral: A) Números Anuais; B) Porcentagem anual de Abordagem	66
Figura 43 - Tratamento Neurocirúrgico de Hematoma Subdural Agudo (I62).....	66
Figura 44 - Número de admissões mensais com CID I63 no período de 2017 a 2022	67
Figura 45 - Número de admissões mensais com CID I64 no período de 2017 a 2022	67
Figura 46 - Boxplots de Números de Admissões mensais por AVCi. À esquerda, I63; à Direita I64.....	68
Figura 47 - Admissões por AVCi: A) CID I63; B) CID I64	68
Figura 48 - Óbitos por AVCi: A) I63; B) I64.....	69
Figura 49 - Mortalidade por AVCi: A) I63; B) I64.....	69
Figura 50 - Trombólise em AVCi. A) Número de Trombólise anualmente; B) Porcentagem das admissões de AVCi submetidas à trombólise.	71
Figura 51 - Média de Dias de Internação por Paciente: A) I63; B) I64	71
Figura 52 - Custos Totais por AVCi: A) I63; B) I64	72
Figura 53 - Custos por Paciente relacionados a AVCi: A) I63; B) I64	72
Figura 54 - Craniotomia Descompressiva: A) Convencional; B) Posterior.	73
Figura 55 - Craniotomia Descompressiva: A) Total; B) Porcentagem de Doenças Cerebrovasculares submetidas à craniotomia.....	73
Figura 56 - Angioplastia de Vasos do Pescoço ou Troncos Supra-Aórticos (sem Stent)	74
Figura 57 - Angioplastia de Vasos do Pescoço ou Troncos Supra-Aórticos (Com Stent)	75
Figura 58 - Microcirurgia Vascular Intracraniana (2017 - 2022).....	76
Figura 59 - Microcirurgia para Tratar: A) Malformação Arteriovenosa; B) Malformação Arteriovenosa Profunda.....	76

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	EPIDEMIA/PANDEMIA.....	18
1.1.1	Definições	18
1.1.2	Aspectos Históricos	18
1.1.2.1	Epidemias e Pandemias Históricas	18
1.1.2.2	Pandemia de COVID-19	20
1.1.2.3	Manifestações cerebrovasculares de COVID-19	22
1.2.	HEMORRAGIA SUBARACNÓIDE	23
1.3	ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICO (AVCh)	29
1.4	ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO (AVCi)	33
2	OBJETIVOS	39
2.1	GERAIS.....	39
2.2	ESPECÍFICOS.....	39
3	METODOLOGIA	40
3.1	TIPO DO ESTUDO	40
3.2	CASUÍSTICA	40
3.2.1	Aspectos Éticos	40
3.2.1	Fonte	40
3.2.2	Preparo de Dados e Análise Estatística	40
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
4.1	ANÁLISE GERAL DAS DOENÇAS CEREbroVASCULARES	41
4.2	HEMORRAGIA SUBARACNÓIDE	53
4.3	HEMORRAGIA INTRACEREBRAL.....	60
4.4.	AVC ISQUÊMICO	66
5	CONCLUSÃO	77
	REFERÊNCIAS	82

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIA/PANDEMIA

1.1.1 Definições

Conforme o Dicionário Houaiss, epidemia trata-se de um surto periódico de uma doença infecciosa em dada população e/ou região. Já pandemia, fazendo jus ao prefixo “pan”, do grego “todo”, é definida como uma epidemia que é amplamente disseminada, para outros continentes ou até pelo mundo todo. (HOUAISS, 2009)

1.1.2 Aspectos Históricos

1.1.2.1 Epidemias e Pandemias Históricas

A primeira epidemia registrada na história é a Peste de Atenas. Ocorreu no período de 430 até 427 a.C., com estimativas de ter provocado a morte de cerca de um terço dos cidadãos atenienses da época, inclusive com seu grande expoente, Péricles. Este grande estadista ateniense, cuja influência durante a Era de Ouro de Atenas no Século IV a. C. levou a alcunha de Século de Péricles, morreu vitimado pela Peste de Atenas. Tucídides, assim como historiadores até hoje, consideram que essa epidemia contribuiu para que Atenas viesse a ser derrotada na Guerra do Peloponeso. (TUCÍDIDES, 430 - 400 a.C.). O patógeno causador da doença, conforme sugere estudo de Papagrigorakis et al., possivelmente é a bactéria *Salmonella enterica serovar Typhii*, causadora de febre tifóide, já que detectaram vestígios de DNA desse microrganismo em dentes de ossadas humanas datadas da época, na mesma localidade (PAPAGRIGORAKIS et al., 2006).

Outro patógeno que deve ser mencionado é a bactéria *Yersinia pestis*, que, por meio do vetor *Xenopsylla cheopis*, o qual parasita ratos, provoca a peste bubônica nos seres humanos. (PRENTICE et al., 2007). Este microrganismo está vinculado a três pandemias catastróficas na história: a Peste de Justiniano, a Peste Negra e a Terceira Pandemia da Peste Bubônica. A Peste de Justiniano ocorreu de 541 a 544 d.C. e tem seu nome em decorrência de ter atingido intensamente o Império Bizantino, em especial Constantinopla, o qual era governado pelo Imperador Justiniano. No entanto, apresentou outros episódios epidêmicos ao longo de 2 séculos, disseminando por territórios desde Norte da África, Oriente Média até Sudeste

Asiático. Estima-se que entre 451 e 700, houve mortalidade de 15-40% de certas localidades afetadas, no entanto, outros fatores, como guerras, e doenças como varíola foram fatores a serem considerados também. (PERRY *et al.*, 1997)

A segunda pandemia aconteceu em surtos do século VIII até XIV. Teve origem nas estepes da Ásia Central, interior da China, e se propagou por meio da Rota da Seda entre 1330 e 1346. Seu ápice foi atingido no período 1347-1351, quando afligiu a população europeia, evento em que se conhece como Peste Negra, provocando a morte de 17 - 28 milhões de europeus, representando 30-40% da população da época. (PERRY *et al.*, 1997). Não obstante, há estimativas de implacável redução da população global na época, de 475 milhões para 350-375 milhões, considerando-se talvez o evento histórico registrado com a maior redução relativa da população global. O cenário apocalíptico é bem retratado na pintura “O Triunfo da Morte” do holandês Pieter Bruegel demonstra de forma magistral o caos social engendrado, em que muitos realmente acreditavam que era o apocalipse, ao ponto em que multidões faziam procissões por cidades europeias flagelando-se ao som de Geisslerlieder (do alemão Canções dos Flagelantes), com o objetivo de purgarem-se dos pecados que acreditavam estar provocando descomunal hecatombe. (SALMEN *et al.*, 1980)¹

Em relação à peste bubônica, sua terceira pandemia teve início provavelmente em 1855, na província de Yünnan, litoral chinês, disseminando-se rapidamente por navegação comercial para a Oceania, América, Europa, Índia, dentre outros. Inclusive, somente na Índia, estima-se que aproximadamente 12,5 milhões sucumbiram diante da enfermidade. Com o surgimento dos antibióticos, após a descoberta de Alexander Flemming, essa doença tornou-se relativamente controlada, ainda ocorrendo casos no mundo, ainda mais em regiões com saneamento básico precário, porém sem um processo pandêmico desde então. (PERRY *et al.*, 1997)

As epidemias/pandemias supracitadas foram causadas por bactérias, não obstante temos de dar notoriedade para a Pandemia por Varíola. Essa doença é transmitida pelo vírus da Varíola, com sintomas iniciais envolvendo febre, vômitos e úlceras orais, seguindo com erupção de pústulas na pele, as quais evoluem para crostas. Sua origem é incerta, porém, há

¹ ¹ E eis que se enseja uma breve digressão associando esse contexto histórico, com arte e as ciências médicas/saúde pública. No filme “O Sétimo Selo” de 1956, dirigido por Ingmar Bergman, um cruzado desembarca em uma praia da Suécia durante o período da Peste Negra e depara-se com a personificação da Morte, possivelmente indicando o seu contágio com a letal enfermidade. O cruzado, então, desafia a Morte para um jogo de xadrez. Essa cena exibe de forma alegórica a tentativa do ser humano compreender e até visar a superar, ou adiar, a Morte lançando mão do conhecimento e da razão. E, dentro das ciências médicas e saúde pública, ainda mais em uma dissertação de pós-graduação de Neurologia em instituição renomada, espera-se do pós-graduando que usufrua de suas faculdades intelectuais nesta contenda, em prol da saúde pública e a serviço da humanidade.¹

indícios de transmissão desde o Egito Antigo, já que averiguaram a presença de lesões cutâneas sugestivas da doença. Ao longo dos séculos da Antiguidade e Idade Média, disseminou-se pela Ásia e Europa. Porém, seu ápice de calamidade ocorreu durante as grandes navegações, em especial século XVI, já que populações indígenas das Américas, as quais não tinham tido contato com o vírus a priori, e, portanto, não possuíam nenhuma imunidade, foram dizimadas pelo vírus, concomitantemente por guerras internas e o processo de Conquista pelos europeus, com estimativas de cerca de 50 milhões de óbitos. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019)

1.1.2.2 Pandemia de COVID-19

Já, mais recentemente, a humanidade foi acometida pela pandemia de COVID-19, a qual teve origem na cidade de Wuhan, província de Hubei da China, no final do ano de 2019. É provocada pelo vírus SARS-CoV-2 e ocasionou um surto incomum de pneumonia viral, com grande propagação devido à possibilidade de transmissão da infecção mesmo em casos oligo ou assintomáticos. Esta característica fez com o vírus se propagasse com extrema celeridade, atingindo um primeiro pico na China em fevereiro de 2020, e rapidamente se disseminando por outros países do mundo (HU *et al.*, 2020).

Em relação a sua epidemiologia, até 10 de março de 2023, quando a contabilização pelo *Coronavirus Resource Center* da *Johns Hopkins University* cessou (apesar de a OMS prosseguir com a contabilização), foram notificados os seguintes dados a nível global: um total de 676.609.955 casos confirmados, 6.881.955 óbitos por infecção COVID-19 e 13.338.833.198 doses de vacinas aplicadas (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2023).

No Brasil, houve três ondas principais: a primeira ao longo de 2020 (março a outubro); a segunda de dezembro de 2020 e ao longo do primeiro semestre de 2021, a qual teve a maior número de casos e de óbitos, com um pico mais íngreme, gerando um estado de calamidade pública, como em Manaus, pela variante Gama; e a terceira, no segundo semestre de 2021. Ao longo de 2022, ocorreram casos confirmados e óbitos, porém sem determinar grandes picos como nas ondas previamente citadas. No decorrer de toda pandemia, o Brasil registrou: 37.085.675 casos confirmados, 699.310 óbitos e 502.262.440 doses de vacinas aplicadas (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2023).

Quanto à fisiopatologia, nos quadros mais graves, é dividida em três fases: precoce, pulmonar e hiperinflamação. Na fase precoce, o vírus SARS-CoV-2 se infiltra no parênquima pulmonar e iniciar a proliferação. Na fase pulmonar, consiste na presença de resposta

inflamatória, dano tecidual e falha respiratória. A entrada viral no tecido pulmonar pode induzir disfunção do trato respiratório, levando a reduzida habilidade da reparação do epitélio e do clearance mucociliar, com rápida deterioração, principalmente em idosos e pacientes imunocomprometidos. Já na fase de hiperinflamação, ocorre inflamação sistêmica, elevada resposta inflamatória do hospedeiro e estado hipercoagulabilidade, resultando em falha de múltiplos órgãos (REKHA *et al.*, 2022).

Em relação ao quadro clínico, o SARS-CoV-2 promove uma miríade de sintomas e sinais. Uma revisão demonstrou que os sintomas respiratórios mais comuns foram: tosse = 53,60%; dispneia = 19,8%; expectoração = 23,40%; chiado = 16,90% odinofagia = 12,4%; disfonia = 12,40%, podendo em casos mais graves evoluir para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SRDA). Porém, a clínica não se restringe ao aparelho respiratório. No mesmo estudo, os sintomas sistêmicos e/ou neurológicos mais encontrados foram: febre = 64,60%; tontura = 42,60%; fadiga = 29,40%; hipotermia = 24,80%; anosmia/parosmia = 18,70%; mialgia = 18,70%; delirium = 17,50%; ageusia/disgeusia = 17,40%; cefaleia = 11,10%. No entanto, pode ainda acometer outros tratos ou mesmo sintomas ter sintomas atípicos: vômitos = 5,50%; insônia 1,80%; disacusia = 1,60% (LOU *et al.*, 2022).

No intuito de combater a pandemia, várias vacinas foram desenvolvidas, por um esforço conjunto de cientistas, governos e indústrias do mundo todo, em tempo recorde na história da medicina e amplamente distribuídas e aplicadas. Estas vacinas apresentam vários mecanismos de ação diferentes. Algumas utilizaram vetor viral (Adenovírus), como: Oxford/Astrazeneca (a vacina mais utilizada até hoje), Janssen e Sputnik. Outras são mRNA, como: Pfizer-BioNTech e Moderna. Também, há vacinas com vírus inativados: Sinovac-Coronovac, Sinopharm e Bharat Biotech. Apesar de que, com as novas variantes, as vacinas terem se tornado menos eficazes para prevenção da infecção oligossintomática (até 14,8% contra variante BA.1), elas ainda são muito eficazes para prevenir hospitalização, chegando próximo a 90% para esta finalidade (FIROUZABADI *et al.*, 2023).

Ao longo de quase toda pandemia, não havia algum tratamento específico contra o patógeno, sendo reservado medicações sintomáticas para as infecções aguda e tratamento de suporte e intensivo para os casos que evoluíssem para piora clínica, necessitando de intubação orotraqueal, sedação ou até bloqueio neuromuscular e colocação em posição prona no leito, pela dificuldade de ventilação mecânica em casos graves. No entanto, recentemente, surgiram alguns fármacos antivirais indicados para pacientes com quadros não-graves, mas com alto risco de hospitalização, como: remdesevir, nirmatrelvir-ritonavir (uma opção para gestantes e lactentes) e molnupiravir. Para quadros graves, há indicação atual de corticosteroides

sistêmicos, tocilizumab ou sarilumab (bloqueadores de receptor interleucina-6), Baricitinib (inibidor Janus-cinase) e remdesivir, com a possibilidade de uso concomitante do esquema tocilizumab/sarilumab com baricitinib, associado à corticoterapia sistêmica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023).

Assim como outras pandemias citadas previamente, em decorrência da interrupção da cadeia de produção, principalmente em 2020, a pandemia de COVID-19 também teve e tem apresentado grandes impactos socioeconômicos globais, inclusive na principal economia do mundo, EUA, onde tem havido o maior processo inflacionário em décadas (8,2% ao ano em setembro de 2022). Um estudo de 2022, coordenado por Laurence Ball da *Johns Hopkins University* fez simulações do cenário econômico americano, e mesmo com as premissas mais otimistas, ainda haverá aumento de desemprego de cerca de 4,4% e de taxas de inflações (BALL; MR. DANIEL LEIGH; MS. PRACHI MISHRA, 2022).

Durante crises econômicas e processos inflacionários, os mais susceptíveis e afetados são as populações e países mais pobres, e isso não foi diferente com a pandemia de COVID-19. Um relatório da Organização das Nações Unidas, produzidos pelas *World Food Programme* (WFP) e *Food and Agriculture Organization* (FAO), demonstrou que o número de pessoas com insegurança alimentar no mundo dobrou com a pandemia, e agora atinge 276 milhões de pessoas. Como se não fosse o bastante, estima-se que ao final de 2022 esse valor subiu ainda mais, para 323 milhões de pessoas, resultado de seus efeitos socioeconômicos. Além disso, em comparação com final de 2019, o número de pessoas afligidas pela fome no oeste africano quadruplicou, atingindo os níveis mais elevados. Este relatório de 2022 alerta de que, ao longo de 2023 e próximos anos, estes fenômenos socioeconômicos podem ser intensificados e de que há necessidade de ações humanitárias de modo urgente em pelo menos 20 localidades, e de modo crítico em quatro delas – Etiópia, Nigéria, Sul do Sudão e Iêmen (WFP AND FAO, 2022).

Além disso, os custos com cuidados de saúde relacionados com COVID-19 foram extremamente elevados. Um estudo realizado nos EUA, por DeMartino et al. (2022) utilizou bases de dados do *Medicare*, do *IBM MarketScan Commercial Claims and Encounters* e do *Coordination of Benefits administrative claims*, e comparou dados de pacientes que tiveram COVID-19 em relação àqueles que não tiveram COVID-19 (controle). Pacientes com COVID-19 tiveram custos relacionados a saúde significativamente mais elevados do que o grupo controle, chegando a uma diferença de 10.595 dólares americanos em apenas 1 mês (DEMARTINO et al., 2022).

1.1.2.3 Manifestações cerebrovasculares de COVID-19

Além disso, foi notada uma associação entre COVID e Doenças Cerebrovasculares (DCV), pois ele provoca um estado de coagulopatia e hipercoagulabilidade, evidenciado por incrementos em Dímeros-D, fibrinogênio, Fator VIII de Von Willebrand, predispondo a DCV, tanto arterial, AVCi (Acidente Vascular Cerebral isquêmico), quanto venoso, Trombose Venosa Central (TVC). (Qi, 2020) Em uma revisão sistemática, foi reportado que 48.8% do envolvimento neurológico em casos de COVID foram DCVs, das quais 87,5% foram AVCi, 5% TVC, 5% Hemorragia Intraparenquimatosa e 2,5% Hemorragia Subaracnóidea (GHANNAM *et al.*, 2020).

Essa associação entre COVID e Doenças Cardiovasculares persiste também para o longo prazo. Uma meta-análise de 2022 detectou que pacientes que se recuperaram de infecção por COVID-19 tiveram um aumento de risco de cerca de 93% de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) (ZUIN *et al.*, 2023).

Também, a questão social da pandemia incrementou o risco para DCV, já que houve um aumento da prevalência de doenças tidas como fatores de risco para DCV, como a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (MATSUMOTO *et al.*, 2023).

A primeira onda de COVID-19 chegou ao Brasil em março de 2020. Estudo realizado com dados de São Paulo, demonstraram redução de 17% de internações hospitalares por hemorragia intracraniana não traumática entre janeiro e junho de 2020 (TANISAKA *et al.*, 2022). Estudo realizado em Joinville, com dados de admissão hospitalar por AVC pré e durante pandemia (1 ano de avaliação comparativa) incluiu 3,9% e 4,8% de pacientes com HSA em sua amostra (COREA *et al.*, 2023). Teve como resultado demonstrar apenas redução no número de admissões por AIT, sem ocorrer nos demais tipos de AVC e sem diferenças de qualidade de cuidado e mortalidade intra-hospitalar. Nguyen et al, entretanto, realizou avaliação multicêntrica internacional com 140 centros de 37 países, incluindo 6 brasileiros, demonstrou que nos primeiros 3 meses de pandemia houve declínio de admissões hospitalares por HSA em 22.5% (IC 95%, -24.3% a -20.7%, $p < 0.0001$), redução da taxa de embolização de aneurismas rotos em 11.5% (IC 95%, -13.5% a -9.8%, $p = 0.002$) e aumento na embolização de aneurismas rotos em hospitais de baixo volume de embolização em 41.1% (IC 95%, 32.3% a 50.6%, $p = 0.008$) (NGUYEN *et al.*, 2023).

1.2. HEMORRAGIA SUBARACNÓIDE

A hemorragia subaracnóidea aneurismática (HSAa) consiste em uma emergência neurológica dramática, com altos índices de letalidade, em que cerca de 15 % dos pacientes falecem no momento do ictus. Ela é definida pelo acúmulo de sangue no espaço subaracnóideo, localizado entre a membrana aracnoide e a pia-máter, as quais recobrem o encéfalo, secundário à ruptura de aneurisma cerebral (ZIU *et al.*, 2023). Representa cerca de 5% de todos os Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC), com incidência anual de 6.9 - 9.0 casos em 100,000 pessoas. Ao longo das últimas décadas, sua incidência global tem reduzido, e em boa parte isso atribui-se à redução do tabagismo e melhora do controle pressórico. (OSGOOD *et al.*, 2021)

HSA persiste com alta morbidade e alta taxa de desfecho funcional desfavorável, mesmo com os avanços no manejo clínico intensivo, elaboração de diretrizes e melhoria de dispositivos para o tratamento cirúrgico e endovascular do aneurisma roto (RUMALLA *et al.*, 2018; SEULE *et al.*, 2020). Ademais, os gastos médios com tratamento são altos, heterogêneos entre os países e com custos crescentes nos últimos anos (YOON *et al.*, 2019; MODI *et al.*, 2019; FERNANDO *et al.*, 2018; DODEL *et al.*, 2010). Diante disso, HSA representa grande fardo para sistemas de saúde, em especial aqueles com limitação de recursos, como os serviços públicos de países em desenvolvimento (ENGLISH *et al.*, 2020).

Apesar da relevância clínica, dados epidemiológicos sobre HSA e o seu tratamento no Brasil ainda são escassos. Minelli et al publicou em 2007 estudo de base populacional em cidade Matão, recrutando 147 pacientes com AVC para delimitar incidência e prognóstico, entretanto apenas 1 paciente com HSA foi incluído (MINELLI *et al.*, 2007). Cabral et al, em 2009, realizou estudo de base populacional em Joinville, incluindo 1353 pacientes, dos quais 55 tinham hemorragia subaracnóidea, encontrando taxa de mortalidade em 6 meses de 45.5% (IC 95% 36.0 a 67.6) (CABRAL et al, 2009). Kurtz et al, publicou em 2020, um estudo de coorte multicêntrico de HSA com 997 pacientes atendidos em 45 CTIs (KURTZ *et al.*, 2020). Cerca de 43% dos pacientes incluídos eram classificados como desfavorável (WFNS 4-5), sendo a mortalidade intra-hospitalar de 34%, com tempo médio de internação de 21.3 dias (SD 42) entre sobreviventes e 13.8 (SD13) entre não sobreviventes. Já no maior estudo brasileiro prospectivo multicêntrico, publicado em 2022 por Gonçalves et al, incluiu 471 pacientes encontrando desfecho funcional desfavorável na alta (mRS 4-6) de 55%, desfecho desfavorável de longo prazo (6 meses) 40% e duração de internação de 14.5 dias (7-29). Esse estudo foi realizado em dois centros especializados de alto volume no Rio de Janeiro, cidade de grande desenvolvimento econômico. Potencialmente, a taxa real de desfechos desfavoráveis no Brasil deve ser ainda maior, haja vista o reduzido número de centros de referência neurológicos, a

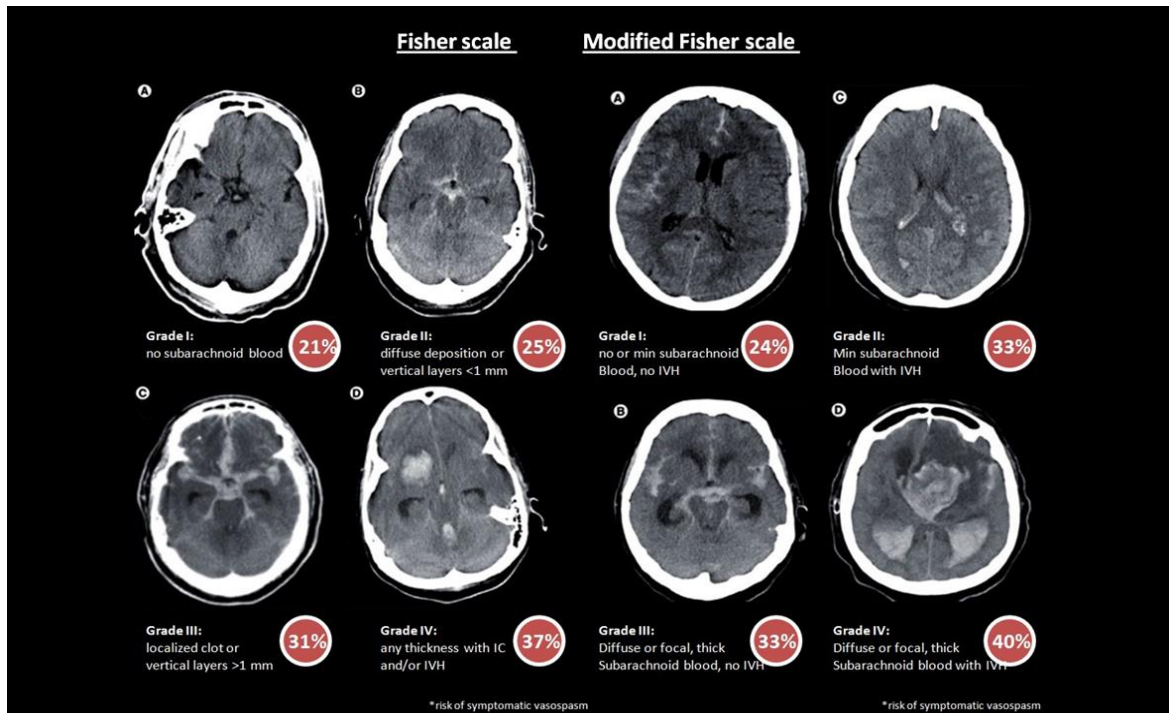
escassez de números de leitos de UTI e a dificuldade de repasses financeiros para tratamento cirúrgico e embolização no sistema público.

Enquanto custos diretos hospitalares estimado nos EUA são de US\$82.514 (MODI *et al*, 2019), na Alemanha de €22 470 (DODEL, 2010), e na Suíça € 33.200 (SEULE *et al*, 2020), dados de hospitais privados brasileiros consideram gastos na ordem de US\$ 28.928 (VIEIRA *et al*, 2019) e de hospitais públicos em torno de US\$8,031 por paciente (SAFANELLI *et al*, 2019). O sistema de saúde público brasileiro, conhecido como SUS, atualmente, realiza pagamentos diretos sobre procedimento conforme lista de valores previamente determinada, aplicada a nível nacional. Previamente, Sarmiento *et al*, estudou pacientes admitidos no SUS, entre 2009 e 2018. Os custos totais médios dos hospitais pagos pelo SUS por paciente com HSA aneurismática foram aproximadamente US\$977 para embolização e US\$221 para clipagem neurocirúrgica, o que demonstra remuneração insuficiente. Acredita-se que cerca de três quartos da população dependem exclusivamente do SUS. (SARMENTO *et al*, 2022)

Quanto à clínica, o sintoma mais típico é a cefaleia em trovoada, de início súbito, atingindo intensidade alta em menos de 1 minuto, fazendo jus ao nome. Outros sintomas que podem ocorrer são náuseas e vômitos, rebaixamento do nível de consciência, podendo chegar ao coma, síndrome de Terson (Hemorragia vítrea) e meningismo.

O diagnóstico é realizado diante da suspeita clínica e realização de Tomografia Computadorizada sem contraste (TC) deve ser realizada o quanto antes, podendo indicar, tanto pelo caráter emergencial do quadro clínico quanto pela sensibilidade do exame ser maior nas primeiras 24 horas, chegando próximo a 100% e decaindo para 60% ou menos após 1 semana. Se a TC não demonstrar sinais de Hemorragia Subaracnóide (HSA), e houver suspeição do diagnóstico por conta do quadro clínico, deve-se proceder para a punção liquórica, para detecção de xantocromia. Esta técnica diagnóstica tem maior sensibilidade do que a TC para sangramentos de pequena monta ou de ictus maior que 1 semana (escala modificada de Fisher 0 (mFISHER = 0)). mFISHER é uma escala extremamente útil na prática clínica. É graduada de 0 a 4, em que 4 prediz maior mortalidade, com presença de hemoventrículo, como mostra a Figura 1.

Figura 1 - Escala de Fisher e Escala Modificada de Fisher

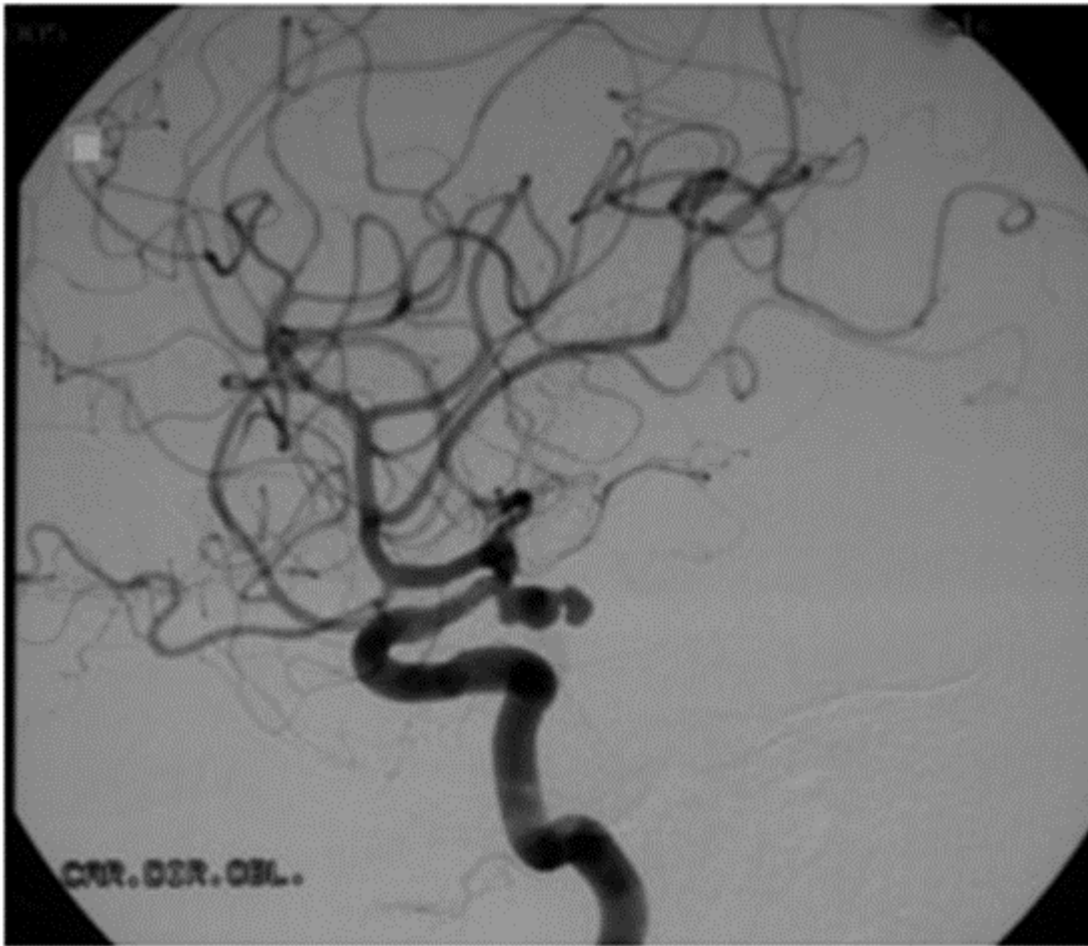


Fonte: Modified Fisher Grading Scale for SAH.

Disponível em: <https://pbrainmd.wordpress.com/2015/03/24/modified-fisher-grading-scale-for-sah/>

Após a confirmação da HSA, é imprescindível a detecção da fonte do sangramento, como o aneurisma roto ou Malformação arteriovenosa, por exemplo. Para tal, pode lançar-se mão da angiotomografia computadorizada (angioTC), a qual possui excelente sensibilidade (90-97%) e especificidade (93-100%), porém o padrão-ouro é angiografia (Figura 2), essencial também para a programação da abordagem do aneurisma, seja por clipagem ou embolização.

Figura 2 - Angiografia demonstrando aneurisma em Topo de Carótida



Fonte: “Hemorragia Subaracnóidea Espontânea | dos Sintomas ao Diagnóstico e Tratamento | MedicinaNET”, [s.d.. Disponível em:

https://www.medicinonet.com.br/conteudos/revisoes/103/hemorragia_subaracnoidea_espontanea.htm

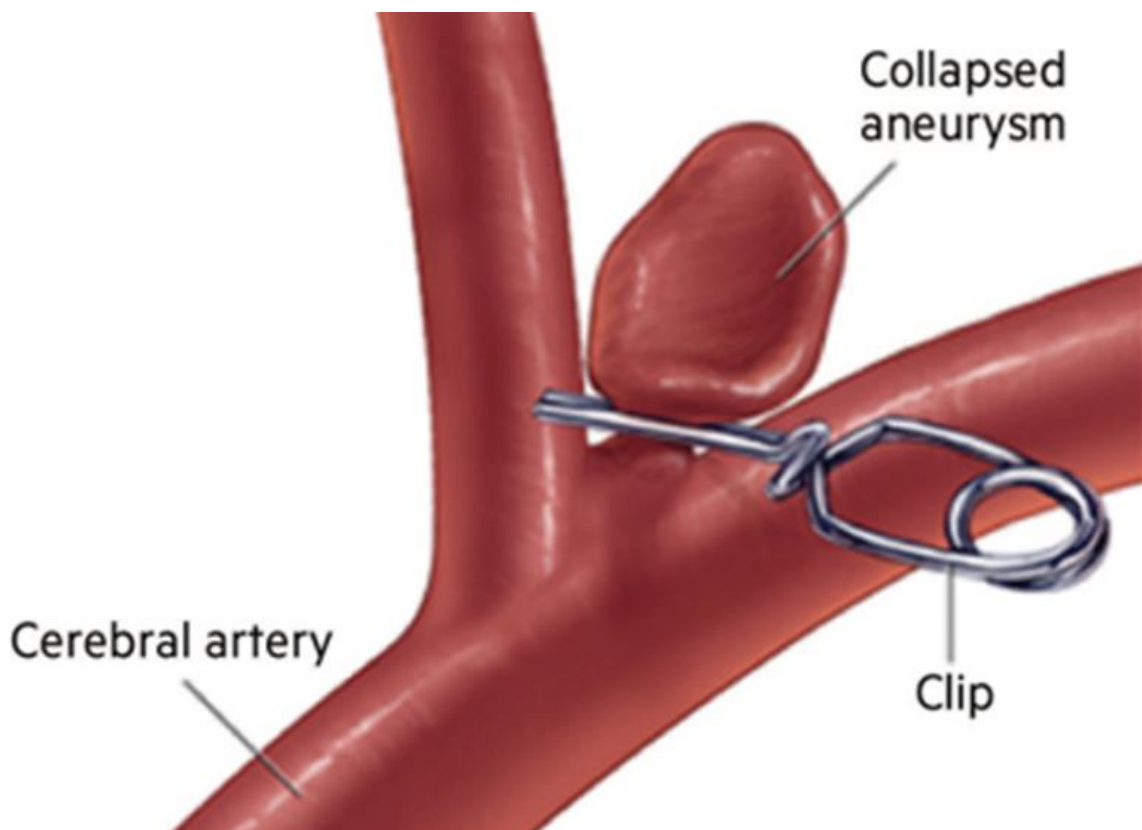
Quanto a complicações, a HSA é por certeza uma entidade complexa e multissistêmica. Na fase aguda, a principal complicação é o temido ressangramento do aneurisma, que eleva a letalidade para 60%. Outra complicação é a hidrocefalia, a qual pode ocorrer em cerca de 50% dos pacientes, também podendo deteriorar o prognóstico, e por vezes com necessidade de intervenção neurocirúrgica por meio de drenagem liquórica associado com dispositivo para monitorização da pressão intracraniana (PIC). Uma complicação neurológica mais tardia é a Isquemia Cerebral Tardia (ICT), e para sua profilaxia é indicada a administração de Nimodipino 60mg 4/4 horas, Via Oral (VO) ou Via sonda nasoentérica (SNE) (LIU *et al.*, 2022).

Além disso, como mencionado acima, a HSA é multissistêmica, portanto é costumeira a ocorrência de outras complicações como Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), arritmias, Injúria Renal Aguda (IRA) podendo necessitar de Hemodiálise, infecções como Pneumonia

(PNM) e Infecção do Trato Urinário (ITU). E cada uma dessas deve ser manejada em Centro de Terapia Intensiva (CTI) com a experiência de um intensivista. (OSGOOD *et al*, 2021)

Sobre o tratamento específico do aneurisma, pode ser realizado por dois métodos: a clipagem do aneurisma por neurocirurgia, ou a embolização por técnica de radiointervenção. A clipagem do aneurisma, conforme Figura 3, visa a excluir o aneurisma da circulação cerebral ocluindo o seu colo com um clipe, enquanto que a embolização se utiliza da introdução de cateter via artéria radial ou femoral para acessar a circulação cerebral, atingindo o aneurisma e o embolizando com mola metálica, a fim de também excluí-lo da circulação, como mostra a Figura 4. A decisão quanto a uma técnica ou outra envolve vários fatores, como disponibilidade e experiência do neurocirurgião e radiointervencionista, localização do aneurisma. sendo que os mais profundos tendem a ter preferência pela embolização, assim como o formato do aneurisma e do seu colo. (CHUNG *et al*, 2021)

Figura 3 - Técnica de Clipagem de Aneurisma em Artéria Cerebral



Fonte: “What is Subarachnoid Haemorrhage - Head2Head”, [s.d.][OP1] . Disponível em: <https://www.ouh.nhs.uk/head2head/subarachnoid-haemorrhage.aspx>

Figura 4 - Técnica de Embolização de Aneurisma Cerebral



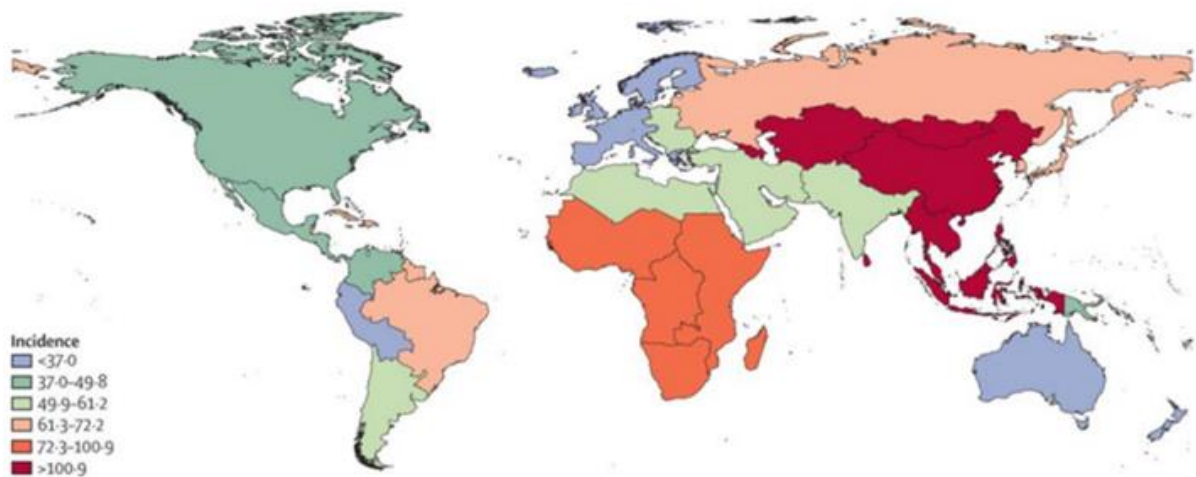
Fonte: “What is Subarachnoid Haemorrhage - Head2Head”, [s.d.]. Disponível em: <https://www.ouh.nhs.uk/head2head/subarachnoid-haemorrhage.aspx>

1.3 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICO (AVCh)

O AVCh é definido pela *American Heart Association* (AHA), como uma coleção focal de sangue dentro do parênquima cerebral ou sistema ventricular, não causada por trauma. Possui incidência global anual de 29.9/100,000 pessoas. Em consonância com a Figura 5, sua incidência é maior em países subdesenvolvidos, em especial do sudeste asiático e África subsaariana, já que o controle pressórico da população é inadequado, com muitos indivíduos portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) não tratados ou subtratados. (WANG *et al.*, 2022).

No Brasil, estudos epidemiológicos são escassos. Cabral *et al.* (2009) descreveu a epidemiologia relacionada a 1323 casos de AVC, dos quais 759 foram primeiro evento de AVC, dos quais (12,3%) foram hemorragias intraparenquimatosas e 55 (7,2%) foram HSA e 80,3% foram isquêmicos. A maioria dos AVC's recorrentes foram isquêmicos, mas sem cálculo percentual no estudo, sugerindo que a porcentagem de AVCi era ainda maior.

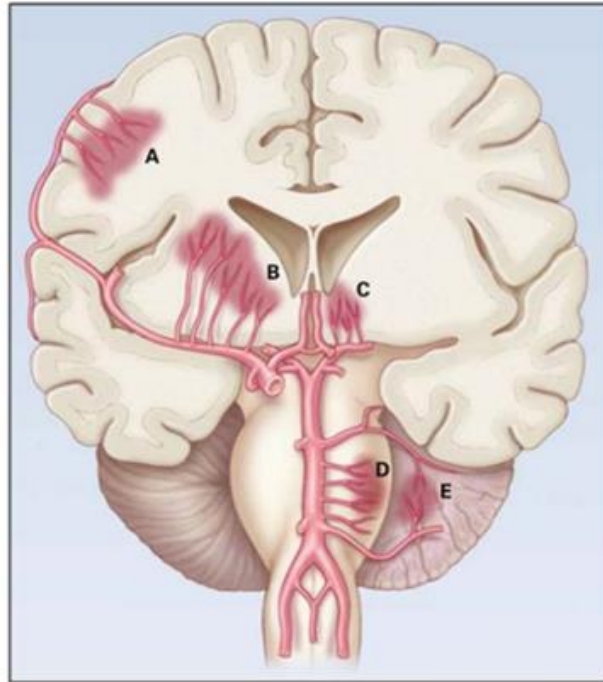
Figura 5 - Incidência de AVCh padronizada pela idade por 100,000 anos-pessoa em 2010



Fonte: KRISHNAMURTHI *et al.* (2013). Disponível em:
[http://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(13\)70089-5/fulltext#](http://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(13)70089-5/fulltext#)

O diagnóstico é realizado diante de manifestação de déficit neurológico súbito (como paresia, hipoestesia, afasia, disartria, ataxia, dentre outros a depender da localização encefálica acometida) e com a realização de TC crânio evidenciando sangramento intraparenquimatoso ou ventricular. De acordo com a Figura 6, o sangramento pode ser mais lobar (A na Figura), advindo de artérias corticais ou leptomeníngeas, o que deve trazer à tona a hipótese de Angiopatia Amiloide como a etiologia. Quando o sangramento é mais profundo, como núcleos da base (B – das artérias lenticuloestriadas) ou tálamo (C – das artérias talamogeniculadas), ponte (D – de ramos da artéria basilar) e cerebelo (E – de ramos das artérias cerebelares), geralmente a etiologia se deve à HAS. (BJÖRN, 2017). Outras etiologias também podem ocorrer, como uso de anticoagulante oral, ou menos frequentemente Malformações Vasculares, que podem ser cavernosas cerebrais ou Malformações Arteriovenosas (MAV). As malformações cavernosas são aglomerados de capilares venosos anômalos, sendo a maioria de desenvolvimento esporádico. Já as MAV's são um emaranhamento de vasos arteriais diretamente conectados ao sistema venoso. (ZILLE *et al.*, 2022)

Figura 6 - Localizações comuns de Hemorragia Intracerebral



Legenda: Localizações comuns de Hemorragias Intracerebrais. A) HIC lobar, hemorragia de artérias corticais e leptomeníngeas, B) HIC dos núcleos da base, originárias das artérias lenticuloestriadas, C) HIC talâmica, de artérias talamogeniculadas, D) HIC pontinha, de ramos da artéria basal, e E) HIC cerebelar, de ramos de artérias cerebelares.

Fonte: Adaptado de BJÖRN (2017)

Quanto ao tratamento do AVCh, o principal objetivo consiste na meta pressórica. Em 2008, o estudo INTERACT incluiu pacientes com AVCh com tempo do ictus menor que 6 horas, e os randomizou em 2 grupos: intensivo com meta de 140 mmHg e o controle, o qual seguia protocolo da época, com meta de 180 mmHg. Quanto aos resultados, verificou-se que a expansão do hematoma após 24 horas foi maior no grupo controle (36,3% controle vs. 13,7% intensivo). No entanto, não foi verificado melhora no desfecho clínico ou eventos adversos em 90 dias (ANDERSON *et al.*, 2008). INTERACT 2 (2013) randomizou 2839 pacientes para 2 grupos de metas pressóricas (< 140mmHg e < 180mmHg), e tampouco verificou melhora do desfecho funcional, no entanto, em análise ordinal, o tratamento intensivo indicou melhora do desfecho funcional. (ANDERSON *et al.*, 2013)

Com isso, aventou-se a hipótese se um tratamento mais intensivo poderia atingir o objetivo de comprovar significância estatística. Para isso, foi realizado o ATACH 2 (2016), randomizando 1000 pacientes em 2 grupos (intensivo com meta 110-139 mmHg; e controle, 140-179 mmHg), para tratamento com nicardipina até 4,5h do ictus. O estudo foi encerrado por futilidade em análise interina, pois verificou-se que o tratamento intensivo não reduziu

mortalidade ou disfunção e ainda provocou maior taxa de eventos adversos, em especial IRA até 7 dias (9.0% vs. 4.0%). (QURESHI *et al.*, 2016)

Um temor diante de tratamento agressivo de redução de PA para AVCh é provocar isquemia no território perihematoma. Em vista disso, foi desenhado o ICH ADAPT (2013), com grupos de PAS < 150 mmHg e < 180 mmHg e realização de TC com perfusão após 2 horas, verificando que a rápida redução de PA não reduziu a fluxo sanguíneo cerebral perihematoma, concluindo que não provoca isquemia perilesional. (BUTCHER *et al.*, 2013)

O tema quanto ao alvo pressórico para AVCh persistiu em debate e sem algum esclarecimento até 2023, quando foi publicado o INTERACT 3, estudo multicêntrico, randomizado-controlado. Foram randomizados 7036 pacientes com AVCh com ictus menor que 6 horas, dividindo em diversos países para 2 grupos: 1) tratamento de redução de PA baseado em diretriz de 2022 da *American Heart Association* (AHA); 2) tratamento intensivo da Pressão Arterial, com a Sistólico alvo menor ou igual a 140mmHg em até 1 hora da randomização, evitando febre ou disglicemias. Encontrou-se um deslocamento para melhora de desfecho funcional com significância estatística (0,84; 0,73-0,97; p=0,017), resultando na recomendação de que este protocolo seja seguido a partir desta importante publicação (MA *et al.*, 2023).

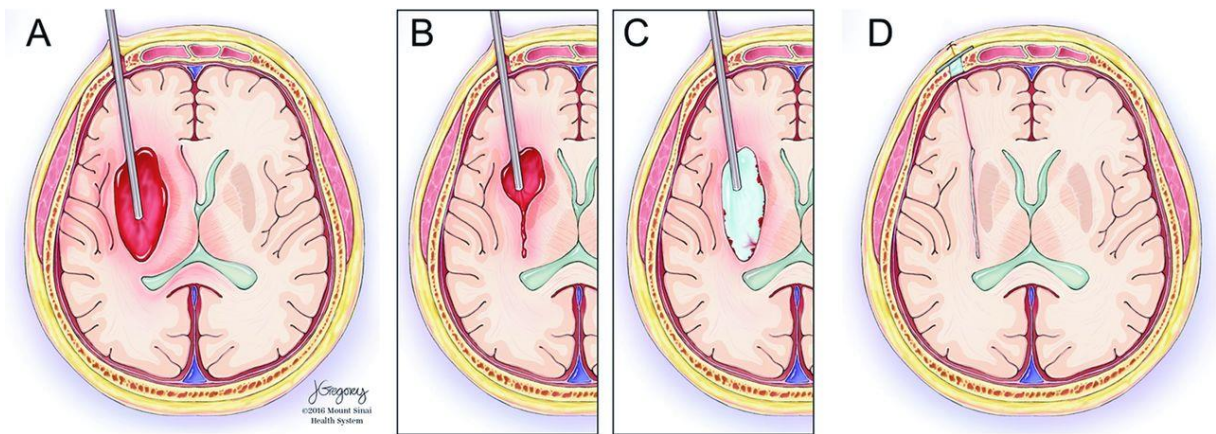
Outrossim, tem sido pesquisado o benefício de técnicas neurocirúrgicas para o tratamento de AVCh. O estudo STITCH I (2005), randomizado, multicêntrico, dividiu 1033 pacientes em 2 grupos: evacuação do hematoma até 24 horas vs. tratamento clínico. Houve benefício absoluto de 2-3%, mas com Intervalo de Confiança (IC) de -3.2 a 7.7, com benefício relativo de 10%, mas com IC de -13 a 33; ou seja, não houve benefício estatisticamente significativo, porém, com tendência de benefício (MENDELOW *et al.*, 2005). Em 2013, foi publicado o STICH II, o qual reduziu o tempo de randomização para 12 horas, resultando em uma diferença absoluta de desfecho de 3.7%, favorecendo o grupo intervenção, porém com *Odds Ratio* (OR) de 0,62 - 1,2, ou seja, também sem demonstrar significância estatística para melhora de taxa de morte ou disfunção em 6 meses (MENDELOW *et al.*, 2015).

Dentro desse contexto, então foram pesquisadas outras técnicas de abordagem, como o MISTIE, em que usou neurocirurgia minimamente invasiva em associação de uso de ativador do plasminogênio tecidual humano recombinante (rTPA), sendo publicada a fase 3 do estudo em 2019, não demonstrando melhora do desfecho funcional (HANLEY *et al.*, 2019). Em 2022, foi publicado o SCUBA, que demonstrou redução da mortalidade em 30 dias, porém sem melhora significância estatística para melhora do desfecho funcional após 3 meses da abordagem (SHAPIRO *et al.*, 2022). Foi aventada a hipótese de que os estudos tiveram

resultados negativos até aquele momento, porque durante a abordagem o cirurgião lesionava parte de tecido cerebral viável, por conta da técnica cirúrgica (Figura 7).

Foi, então, após aperfeiçoamento da técnica que, em 2023, foi publicado o ENRICH, em que foi usada uma abordagem minimamente invasiva via trans-sulcal parafascicular, reduzindo o dano de tecido cerebral viável durante o procedimento. Dessa forma, houve demonstração de melhora do desfecho funcional tanto para evacuação de AVCh lobar quanto profundo (RATCLIFF et al., 2023).

Figura 7 - SCUBA - Abordagem minimamente invasiva, mas ainda com dano tecidual

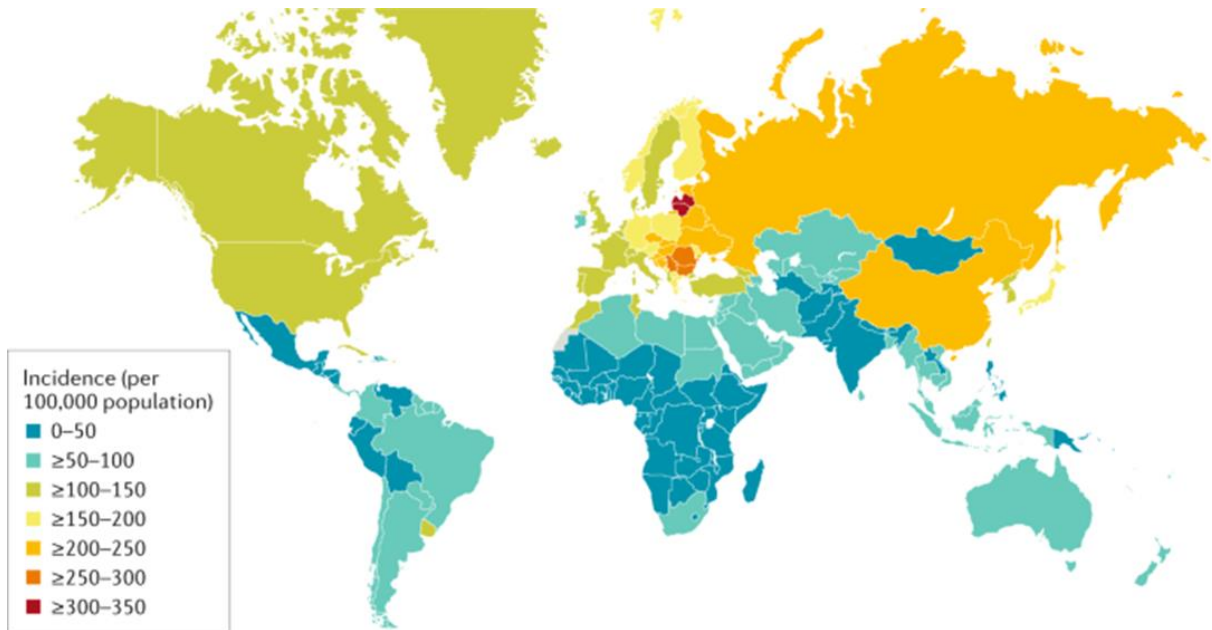


Fonte: Adaptado de Shapiro *et al.* (2022)

1.4 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO (AVCi)

O AVCi é definido como infarto do encéfalo, medula ou retina. Globalmente, representa 71% dos AVCs, sendo a segunda causa global de óbito e a primeira em incapacidade, demonstrando a extrema relevância para saúde pública mundial (CAMPBELL, 2019). Cabe salientar que no Brasil, em 2022, o AVCi ultrapassou o IAM como a primeira causa de mortalidade. Apesar da prevalência ter aumentado no período compreendido entre 1990 e 2013, a mortalidade e incapacidade ajustada para anos de vida (DALY) reduziram, e atribui-se esse fenômeno à disseminação e melhora da prevenção secundária em associação com o surgimento e melhora de técnicas e ampliação das terapias de recanalização. Diferentemente do AVCh, o AVCi tem maior incidência em países desenvolvidos, como demonstra a Figura 7, tal fenômeno pode ser explicado pelo envelhecimento populacional destas nações.

Figura 8 - Mapa-múndi demonstrando incidência de AVCi por 100.000 habitantes

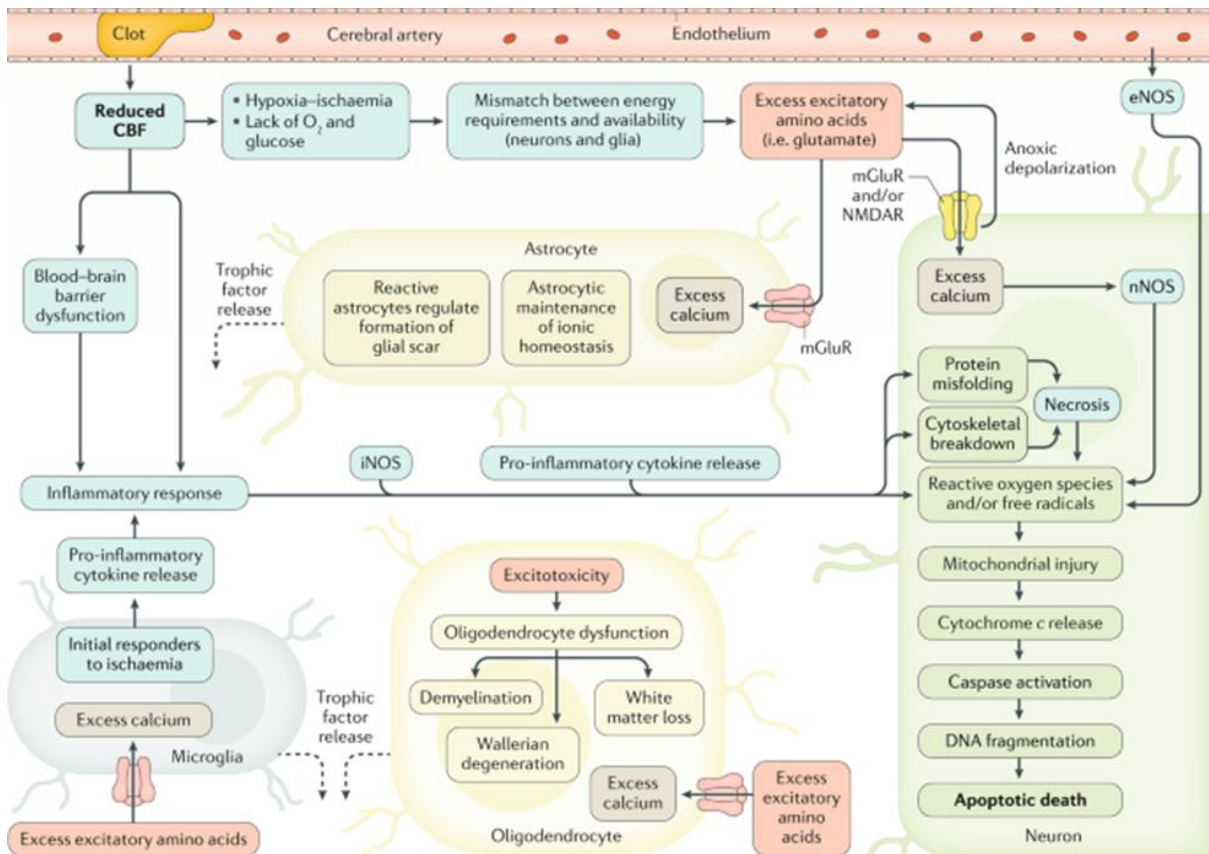


Fonte: Adaptado de CAMPBELL *et. al.* (2019)

Conforme a Figura 8, sua fisiopatologia consiste na oclusão de artéria da circulação cerebral, que repercute na redução do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), o que desencadeia uma cascata de eventos intracelular, causando excesso de cálcio dentro do neurônio, o que provoca a morte neuronal. Essa redução do FSC faz com que haja a manifestação de déficits neurológicos súbitos, que vão depender de qual leito vascular cerebral for acometido. (CAMPBELL, 2019)

No Brasil, grandes estudos epidemiológicos, a nível nacional, não existem, reservando a estatísticas relativas a alguns serviços que contém neurologista e com unidade de AVC, o que não é a realidade da maior parte do país. Por exemplo, estudo de Cabral *et al.*, realizado em Joinville (Santa Catarina), demonstrou que a incidência de AVCi entre 1995 e 2013, aumento de 12% no percentual de AVCs, mesmo às custas de uma redução da incidência de AVCi de 15% no período, já que a redução relativa de AVCh e HSA foram ainda maiores, respectivamente, 60% e 29%. (CABRAL *et al.*, 2016)

Figura 9 - Fisiopatologia do AVCi



Fonte: Adaptado de CAMPBELL *et al.* (2019)

A fisiopatologia do AVCi (Figura 9) consiste no fato de que o trombo impactado na artéria do fluxo cerebral (cerebral média na Figura 9) provoca redução do fluxo sanguíneo do tecido parenquimatoso, desencadeando uma cascata bioquímica, repercutindo na funcionalidade celular e acarretando a apoptose neuronal.

O Tratamento específico do AVCi visa à restauração da circulação do tecido em processo de isquemia, por meio de terapias de recanalização, as quais são a Trombólise e Trombectomia Mecânica (TM). Antes do surgimento dessas terapias, o AVCi não era visto como uma emergência como é hoje.

A trombólise foi a primeira terapia de canalização, e trata-se da administração endovenosa de trombolítico, visando dissolver o trombo que causa a oclusão, de forma a recuperar o fluxo sanguíneo. O estudo NINDS (1995), randomizou pacientes para dois braços, tratamento com Alteplase EV e placebo, com início de sintomas até 3 horas. Concluiu-se que o trombolítico melhorou o desfecho funcional, com aumento da transformação hemorrágica, mas na maior parte assintomática.

Segundo o Manual de AVC de 2013, para a administração da alteplase é primordial averiguar se o paciente possui alguma contraindicação, como: uso de anticoagulante recente (o tempo varia conforme a meia-vida de cada medicamento, AVCi extenso nos últimos 3 meses, AVch prévio, déficits neurológicos mínimos (nos quais o risco pode superar os benefícios, plaquetas menores que 100,000, dentre outras. É essencial salientar que algumas contraindicações podem ser relativas, e mesmo presentes, a depender do caso, pode-se administrar a medicação, como no caso de um pianista com paresia da mão, a qual lhe proporciona não só seu trabalho, portanto a paresia lhe seria uma incapacidade muito significativa. A dose da alteplase é de 0,9 mg/kg (máximo de 90mg), em que 10% da dose é administrada EV em bolus, e o restante é infundido ao longo de 1 hora. Também, algumas considerações sobre o bolus são importantes, como a necessidade da PA abaixo de 185/100 mmHg para o bolus e abaixo de 180/105 mmHg durante a infusão restante, medida a qual objetiva a reduzir a chance de transformação hemorrágica. (MARTINS, 2013)

Com o estudo ECASS-3 (HACKE, 2008), a janela foi estendida para 4,5 horas. Após esse tempo, o estudo demonstrou que o core isquêmico já estava bem estabelecido para a maioria dos casos, o que aumenta sobremaneira os riscos de transformação hemorrágica. Para a uma seleção mais criteriosa de pacientes que poderiam se beneficiar de uma janela maior que 4,5 horas se fazia indispensável tecnologias/técnicas mais avançadas.

Foi nesse contexto e com este intuito, que realizaram estudos utilizando TC com estudo de Perfusão e Ressonância Magnética (RM), por meio de seu mismatch Difusão-Perfusão (alteração presente na sequência de difusão, mas ausente no FLAIR, indicando que o tecido em isquemia poderia ser viável após recanalização). Então, foi publicado o EXTEND utilizando os dois métodos de neuroimagem para a indicação da trombólise até 9 horas do ictus (LEIRA *et al.*, 2019).

Recentemente, outro trombolítico tem sido empregado nos estudos, a Tenecteplase (TNK), a qual já era bem consolidada para tratamento de IAM, e tem maior facilidade de pela infusão em bolus de toda a dose, e maior estabilidade molecular. Em 2018, foi publicado o EXTEND-IA TNK, com até 4.5 horas do ictus, e essa janela está prestes a ser expandida com estudos a advir (CAMPBELL, 2018).

É indiscutível a grande revolução que a trombólise foi para o tratamento do AVCi agudo. No entanto, constatou-se que em muitos casos, em especial de oclusão proximal, o percentual de recanalização era extremamente baixo, podendo chegar a 6% de eficácia para o topo da Artéria Carótida Interna (ACI), contrastando com a eficácia de cerca de 44% relacionada à oclusão da segunda porção da Artéria Cerebral Média (ACM) (RHA, 2007).

Com isso, foi desenvolvida a TM, a qual é um procedimento de radiologia intervencionista, na qual se acessa a circulação cerebral por meio de um catéter introduzido na artéria radial ou femoral. Ao atingir o trombo ocluindo o vaso, pode-se usar Aspiração ou *Stentriever* para a retirada do trombo e reperusão do vaso (MATHEWS, 2021).

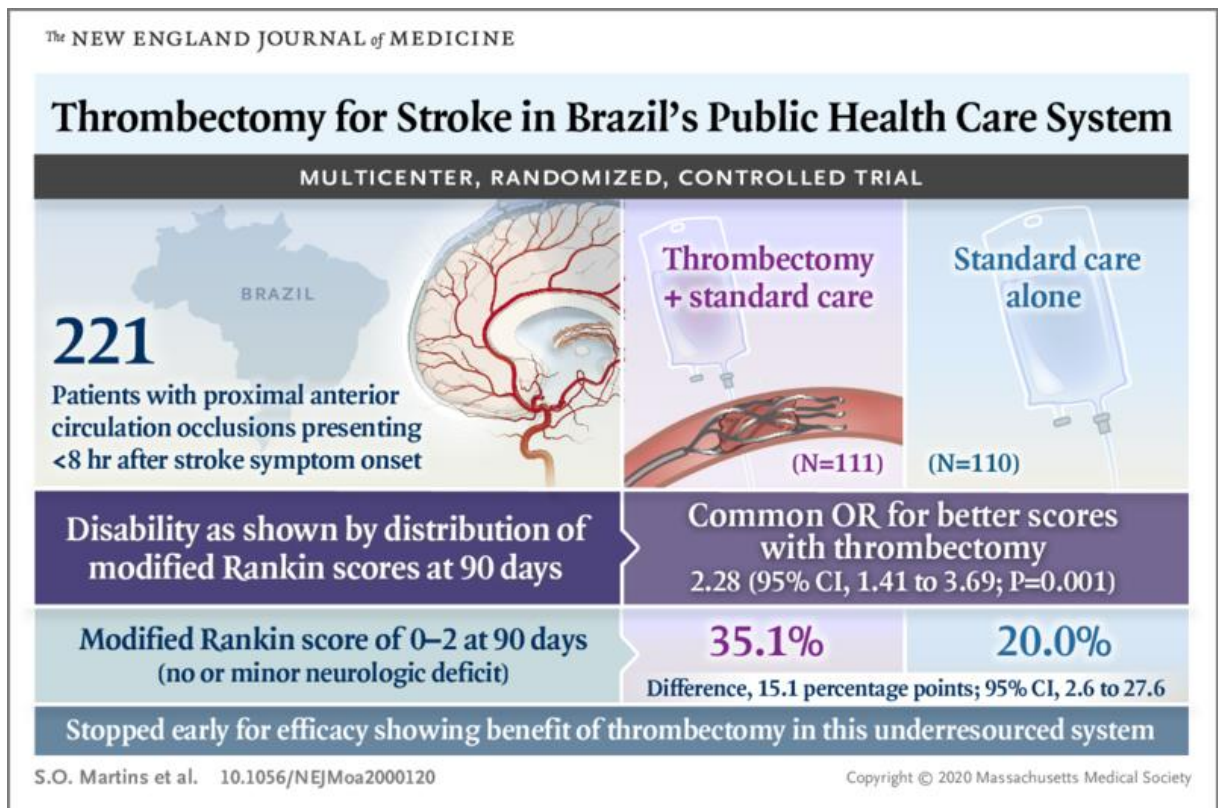
Até meados de 2015, não havia significância estatística para a melhora do desfecho funcional com o uso da técnica. Estudos prévios, MERCI e PENUMBRA, foram negativos para esse objetivo primário. Com a melhora dos devices, técnicas e desenhos dos estudos, em 2015, 5 grandes trials randomizados, controlados e independentes foram publicados, demonstrando que a TM em AVCi de circulação anterior (ACI ou ACM proximal), até 6 horas do ictus. Com a metanálise HERMES envolvendo esses 5 estudos, houve comprovação nível 1A demonstrando melhora do desfecho funcional, com uso da escala modificada de Rankin (mRs) em 90 dias após ictus (GOYAL *et al.*, 2016).

A janela foi expandida em 2018, com 2 estudos para circulação anterior: DAWN, até 24 horas do ictus; e DEFUSE3, até 16 horas. Para tal, a seleção dos pacientes foi feita com neuroimagem multimodal, utilizando o software “RAPID”, o qual avalia a relação da penumbra em comparação com o core isquêmico ($\geq 1,8$ no DEFUSE3), de forma que quando há suficiente área de penumbra a ser salva em relação à área isquêmica. Com isso, demonstrou-se que o procedimento proporciona melhora do desfecho funcional, com nível 1A de evidência até 16 horas e 1B de 16 a 24 horas do ictus (NOGUEIRA *et al.*, 2018; ALBERS *et al.*, 2018)

Esses estudos de TM discutidos acima foram realizados em países desenvolvidos e carecia estudos em países subdesenvolvidos. Foi então que em 2020 foi publicado o RESILIENT (Figura 10), um estudo brasileiro, multicêntrico, randomizado-controlado, que avaliou TM versus placebo em pacientes com AVCi com ictus até 8 horas (MARTINS *et al.*, 2020).

Quanto à abordagem neurocirúrgica em AVCi, foi realizada uma metanálise em 2007 de 3 estudos randomizados, a qual comprovou melhor desfecho funcional caso o procedimento seja realizado de maneira profilática, em casos de infarto maligno extensos, por exemplo envolvendo o território da artéria cerebral média antes de herniação cerebral, até 48 horas do ictus (VAHEDI *et al.*, 2007). No entanto, também pode ser indicada de maneira mais terapêutica do que profilática, quando já ocorre desvio de linha média ou com transformação hemorrágica volumosa. Já quanto a contraindicações, e em muitos casos de forma relativa, como coagulopatia, discrasias sanguíneas, dependência funcional prévia, sepse e falha múltipla de órgãos (FERNÁNDEZ-DE THOMAS; DE JESUS, 2020).

Figura 10 - RESILIENT trial



Fonte: Martins *et al.* (2020)

2 OBJETIVOS

2.1 GERAIS

- Descrever e analisar a epidemiologia das doenças cerebrovasculares, na população brasileira usuária do SUS, no período entre os anos de 2017 e 2022
- Investigar o possível impacto da pandemia de COVID-19 na epidemiologia das DCVs no Brasil.

2.2 ESPECÍFICOS

- Descrever e analisar a epidemiologia das doenças cerebrovasculares nos usuários do SUS no período entre os anos de 2017 e 2022, avaliando os seguintes parâmetros do DATASUS:
 - Número de internações;
 - Número de óbitos e mortalidade intra-hospitalar;
 - Média de dias de internação;
 - Faixa etária;
 - Sexo;
 - Custos totais e por internação;
 - Procedimentos relacionados a DCV's
- Investigar o possível impacto da pandemia de COVID-19 na epidemiologia das DCVs, como número de admissões, tratamentos, dias de internação e custos, comparando os dados antes, durante e depois da pandemia, através dos seguintes parâmetros do DATASUS:
 - Número de internações;
 - Número de óbitos e mortalidade;
 - Média de dias de internação;
 - Custos relacionados à internação;
 - Procedimentos relacionados às respectivas DCV's, como embolização de aneurismas, clipagem de aneurismas, tratamento cirúrgico para Hemorragia Intracerebral, trombólise, craniotomias descompressivas.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo quasi-experimental, retrospectivo, na população brasileira usuária do sistema único de saúde SUS, com pacientes com diagnóstico das seguintes DCV's: HSAa, AVCh e AVCi a partir de dados de morbidade, mortalidade e internações hospitalares registradas no DATASUS.

3.2 CASUÍSTICA

3.2.1 Aspectos Éticos

O Comitê de Ética do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) foi consultado. Como os dados são públicos, abertos, sem identificação dos pacientes, não houve necessidade de obtenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

3.2.1 Fonte

Os dados foram obtidos por meio do Sistema de Notificação DataSUS, por meio de pesquisa dos seguintes CIDs (Código Internacional de Doença), por meio:

I60 - Hemorragia Subaracnóidea

I61 - Hemorragia Intracerebral

I62 - Outras Hemorragias Intracranianas não-traumáticas

I63 - Infarto Cerebral

I64 - AVC Não Especificado como hemorrágico ou isquêmico

Foram obtidos arquivos DBF do Sistema SIH, utilizando Tabulador do DataSUS (Tabwin)

3.2.2 Preparo de Dados e Análise Estatística

O preparo de dados foi feito por organização de tabelas utilizando o Excel.

A análise estatística envolveu o uso do software RStudio 2022.12.0. A priori, foram produzidos tabelas e gráficos com os dados totais do período de 2017 a 2022 para os CIDs I60 a I64, analisando a incidência de DCV por CID, faixa etária e sexo.

Em seguida, foram criados tabelas e gráficos com dados de cada um dos CIDs de I60 a I64 para análise dos seguintes fatores: Números de Internações, Óbitos, Dias de Internação, Custos e procedimentos relacionados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como forma de tornar a leitura mais fluida e didática, os resultados serão apresentados juntamente com a discussão, haja vista a grande quantidade de dados, o que tornaria redundante trazer à tona novamente todos os dados para a discussão a posteriori.

4.1 ANÁLISE GERAL DAS DOENÇAS CEREBROVASCULARES

Antes de apresentar os resultados relativos a cada CID (I60-I64), serão apresentados os dados gerais das Doenças Cerebrovasculares (CID de I60 a I64) (Tabela 1 e Figura 11). Pode-se perceber um dado alarmante em relação à notificação de DCV no Brasil. A maioria dos AVCs, quase 75% do total, são notificados como I64 (AVC não especificado como Hemorrágico ou Isquêmico). Ao passo que há uma subnotificação do I63 (Infarto Cerebral), pois esperaríamos o AVCi como o mais predominante, com mais de 80%.

Quando a metodologia não se baseou na notificação de CID, detectou-se uma porcentagem maior de isquêmicos e praticamente nenhum indefinido, como em um estudo prospectivo em Matão, Brasil, dos 141 pacientes com AVC, 85,2% foram isquêmicos, 13,6% foram hemorrágicos e 1,2% HSA (MINELLI, 2007). O mesmo grupo de Matão publicou outro estudo epidemiológico com 161 pacientes, dos quais 88% tiveram AVCi (MINELLI *et al.*, 2020). Também, outro estudo com 1323 casos de AVC em Joinville, sul do Brasil, detectou que 80% foram isquêmicos, 13% hemorrágicos e 7% HSA. (CABRAL, 2009). Os dados de ambos dados divergem das estatísticas encontradas no estudo de Campbell, 2019, que demonstrou que 71% dos AVCs foram isquêmicos. Como se pode observar na figura 5, isso decorre da alta incidência de AVCs hemorrágicos em alguns países muito populosos do Sudeste Asiático e África Subsaariana. Ao passo que a porcentagem de AVC isquêmico em países ocidentais e desenvolvidos foi maior. Pode-se hipotetizar que o controle pressórico nos países da África Subsaariana e Sudeste Asiático é pior em relação aos países do Ocidente, ocasionando em maiores incidências de AVCh, e fatores como Sistema de Saúde precário, a falta de política públicas voltadas à prevenção e a ausência de distribuição ampla de medicamentos, e conseqüente menor acesso a anti-hipertensivos para a população, devem ser levantados.

Levando em consideração os estudos brasileiros, ao fazermos a análise da seguinte forma, HSA (I60), AVCh (I61+I62) e AVCi (I63+I64), obtemos os seguintes percentuais: HSA 4,7%, AVCh 8,8% e AVCi 86,5%. Estes resultados são similares ao estudo prospectivo no Brasil e, dessa forma, podemos concluir que a quase totalidade dos AVCs notificados como I64 (não-especificado) foram isquêmicos, o que não ocorreu em nenhum dos estudos de da meta-

análise de Feign *et al.* (2009). Fatores para essa notificação incorreta devem ser avaliados para que haja uma intervenção para correção, em prol dos benefícios de saúde pública que pode promover.

Um fator para essa notificação imprecisa poderia ser a questão linguística. De fato, na prática clínica, na literatura e nas mídias pouco se vê o AVC sendo chamado de “Infarto Cerebral”, como no CID I63, enquanto o CID I64 já se inicia com a denominação “Acidente Vascular Cerebral”. Por isso, pode-se deduzir que a grande maioria dos médicos acabam por notificar o AVCi como I64 por essa questão de denominação. Esse fator é consistente com a experiência pessoal do autor desta dissertação, o qual presenciou essa notificação em prontuário na maioria dos AVC isquêmicos durante a prática clínica. Para tal, pode-se sugerir uma mudança da nomenclatura do CID para o Brasil da seguinte maneira: I60 - Hemorragia Subaracnoide; I61 - AVC hemorrágico; I62 - Outras hemorragias intracranianas não-traumáticas; I63 - AVC isquêmico; I64 - Doença Cerebrovascular não especificada. Além disso, a conscientização dos profissionais de saúde quanto ao sistema de notificação é indispensável para tal.

Quando ao número de óbitos no período de 2017 a 2022, observamos que AVCi, possui um número absoluto de óbitos preponderante em relação a AVCh e HSA. HSA = 12.393 óbitos (5,87% do total de óbitos); AVCh = 28.927 óbitos (13,70%); AVCi = 169.772 óbitos (80,42%). Além disso, a mortalidade do AVCh foi a maior dentre as três DCV's no período analisado: I60 = 20,27%; I61 = 26,24%; I62 = 22,13%; I63 = 15,36%; I64 = 15,31%. Sendo este mais um fator que fala a favor de que quase totalidade dos pacientes notificados como I64 são pacientes com AVCi, pois a mortalidade é igual ao I63 (infarto cerebral) e muito distinta dos outros CIDs analisados. Cabe salientar que os percentuais de admissões e de óbitos das DCV's com maior mortalidade (HSA e AVCh), em especial HSA, podem estar subestimados em comparação com o AVCi, pois a mortalidade pré-hospitalar daquelas é maior do que deste, sendo que o levantamento incluiu somente internações.

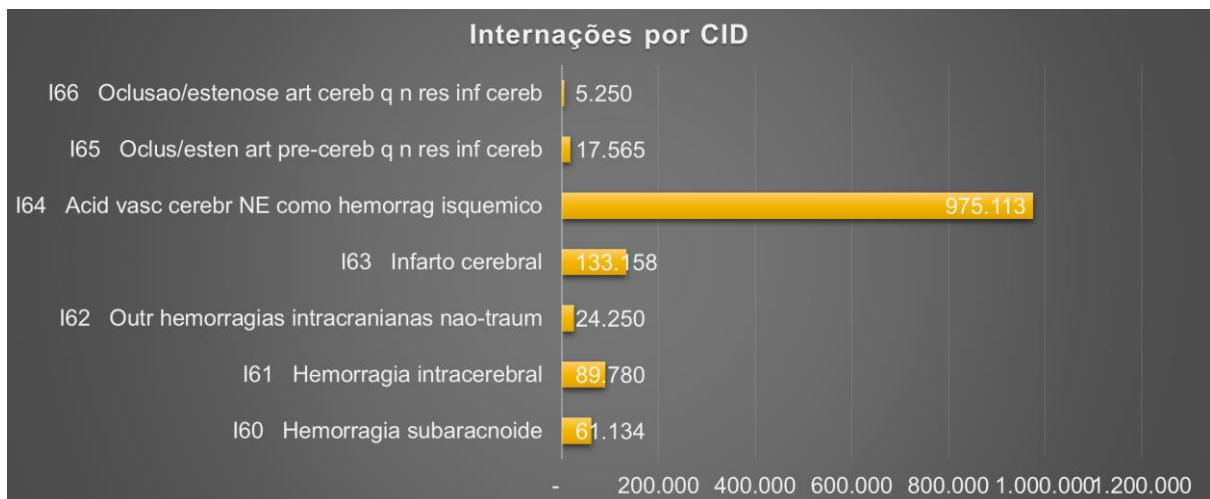
Apesar da extensa quantidade de dados, cabe uma ressalva relevante em relação a este estudo. Como os dados são relativos à notificação feitas em todo o país, isso é um viés importante a ser mencionado, pois o Brasil é um país heterogêneo, tanto em questões socioeconômicas quanto na distribuição de especialistas em diferentes regiões. A tendência é que médicos menos capacitados, em regiões menos desfavorecidas, com menos recursos diagnósticos, como tomografia, tendam a ter maior dificuldade e/ou erro na notificação até mesmo pela questão de não realizarem o diagnóstico da causa do óbito, por exemplo.

Tabela 1 - Doenças Cerebrovasculares (I60 a I64) no período 2017 – 2022

Diagnóstico CID10 (categoria)	Internações	Óbitos	Permanência	Média permanência em dias	Valor Total (R\$)
I60 Hemorragia subaracnoide	61.134	12.393	613.233	10,0	397.665.435,57
I61 Hemorragia intracerebral	89.780	23.560	866.987	9,7	303.353.107,63
I62 Outr hemorragias intracranianas nao-traum	24.250	5.367	241.165	9,9	97.325.934,83
I63 Infarto cerebral	133.158	20.459	1.129.799	8,5	261.732.454,75
I64 Acid vasc cerebr NE como hemorrag isquem	975.113	149.313	7.095.117	7,3	1.456.853.143,68

Fonte: Autoria própria

Figura 11 - Número de Internações por CID



Fonte: Autoria própria.

Figura 12 - Média de Permanência (Dias) por CID de 2017 a 2022

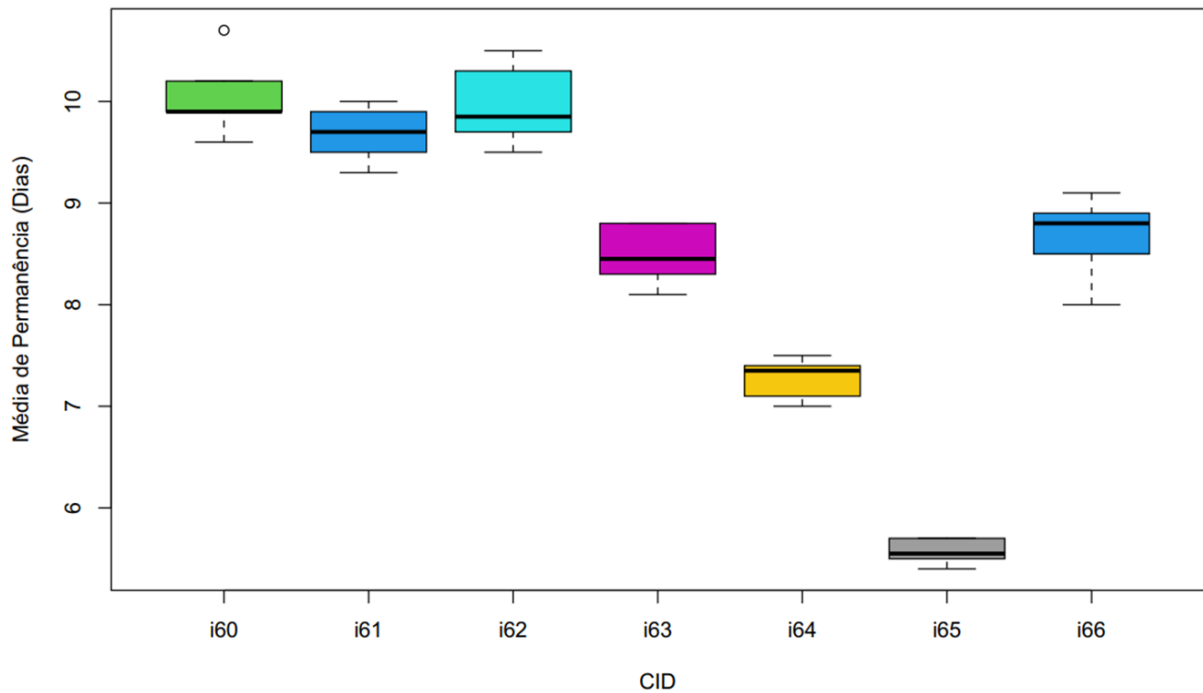


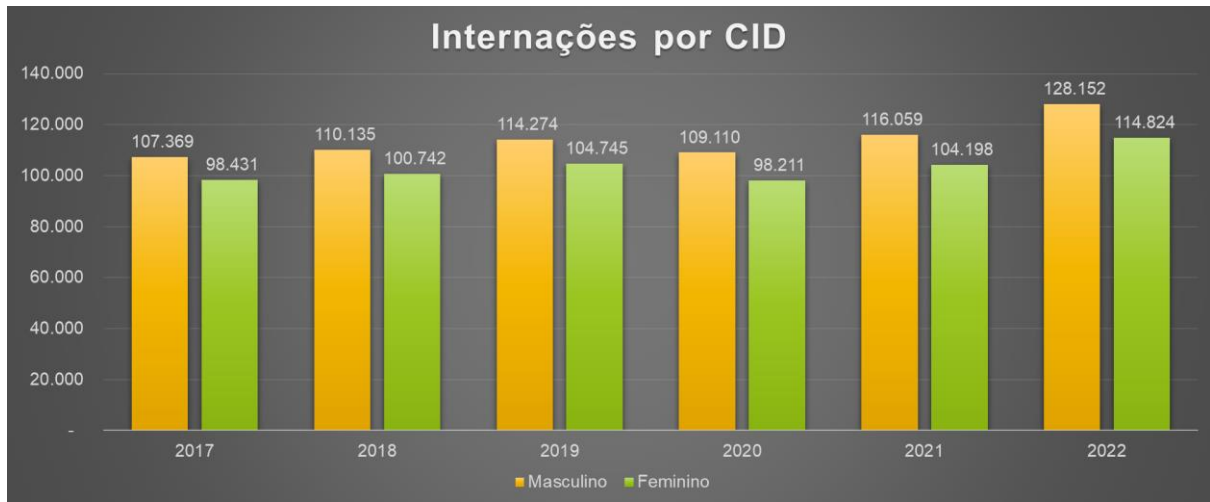
Figura: Média de permanência(Dias) por CID nos 6 anos considerados (2017-2022)

Fonte: Autoria própria.

Em relação à média de Permanência de dias de internação, conforme figura 12, podemos observar que essa média para HSA e AVCh são muito semelhantes, e próximas a 10 dias. No entanto, essa média é significativamente menor com o AVC isquêmico. Isso também vai de encontro com o que se sabe das DCV, de que HSA e AVCh tendem a ter mais complicações do que AVCi, o que aumenta o período de internação.

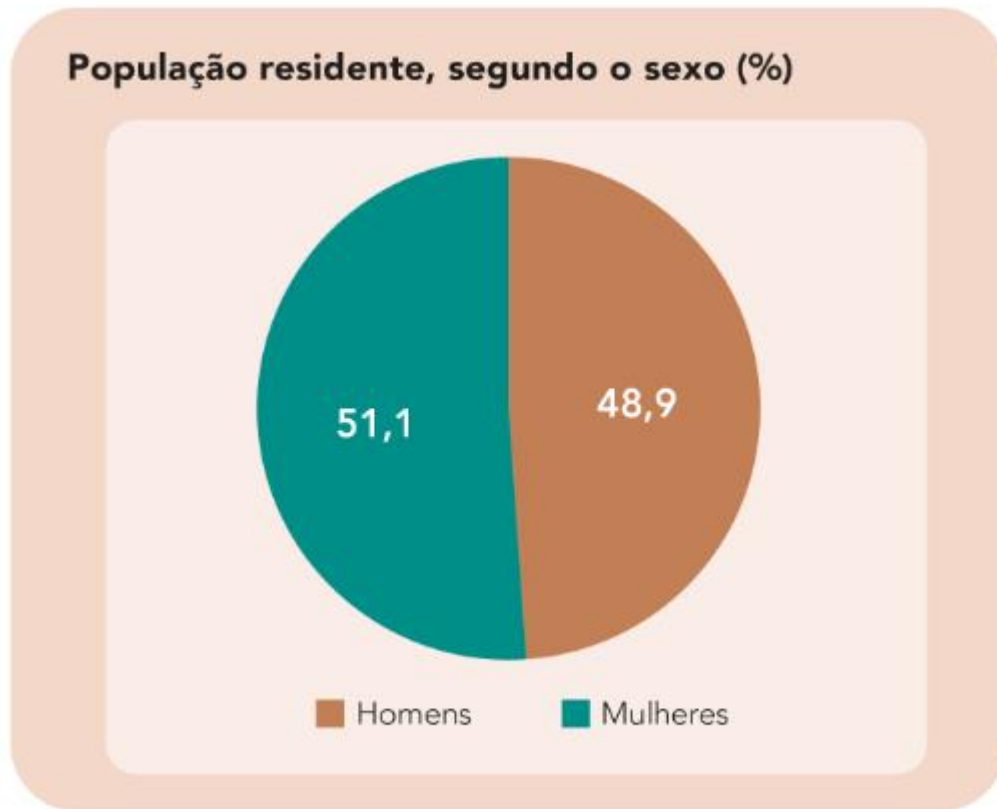
Os custos totais com as três DCV's no período foram de R\$2.516.930.076,46, conforme Tabela 1, sendo que R\$397.665.435,57 (15,7% do total) com HSA, R\$400.679.042,46 (15,91%) com AVCh e R\$1.718.585.598,43 (68,28%) com AVCi. Já os custos por cada internação foram: I60 = R\$6.504,82; I61 = R\$3.378,85; I62 = R\$4.013,44; I63 = R\$1.965,58; I64 = R\$1.494,04. Tais dados demonstram que os custos por internação de HSA são mais que o triplo do que com AVCi e quase o dobro daquele com AVCh. Para efeitos comparativos, de acordo com o Portal da Transparência do Governo Federal, os gastos com saúde de 2022 foram equivalentes a 155,5 bilhões de reais, sendo que em 2019 era de 127 bilhões de reais, demonstrando que também houve um aumento de gastos em saúde de modo geral (CONTROLADORIA GERAL DA UNIÃO, 2023).

Figura 13 - Internações por CID, considerando o sexo, no período 2017-2022



Fonte: Autoria própria.

Figura 14 - Porcentagem de População Masculina e Feminina no Brasil



Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Pesquisas por Amostra de Domicílios, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua 2021.

Fonte: IBGE (2022)

Conforme Figura 13, podemos notar a maior incidência de DCV no sexo masculino, durante todo o período, inclusive com discreta tendência de aumento da diferença, de 52,1% (Masculino) frente a 47,9% (Feminino) em 2017 para 52,7% (Masculino) frente a 47,3% em

2022. Essa diferença não pode ser explicada pelos números populacionais, ainda mais porque no Brasil, a população feminina é maior do que a masculina, 51,1% de mulheres e 48,9% de homens, conforme Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua 2021 (Figura 14). Ainda mais se notarmos que, dentre a população idosa acima de 80 anos, que é a faixa etária com maior risco para DCV, há mais que o dobro de mulheres do que homens (Figura 15). Portanto, políticas públicas e pesquisas para entender os motivos para maior incidência de DCV em homens apesar de menor percentual populacional, quase metade das mulheres dentro da maior faixa etária de risco, devem ser estimuladas.

Figura 15 - Pirâmide etária da População Brasileira: em 2012 (verde escuro) e 2021 (verde claro)



Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Pesquisas por Amostra de Domicílios, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua 2012/2021.
Nota: Para o período 2012-2019, acumulado de primeiras visitas. Para 2020 e 2021, acumulado de quintas visitas.

Fonte: IBGE (2022)

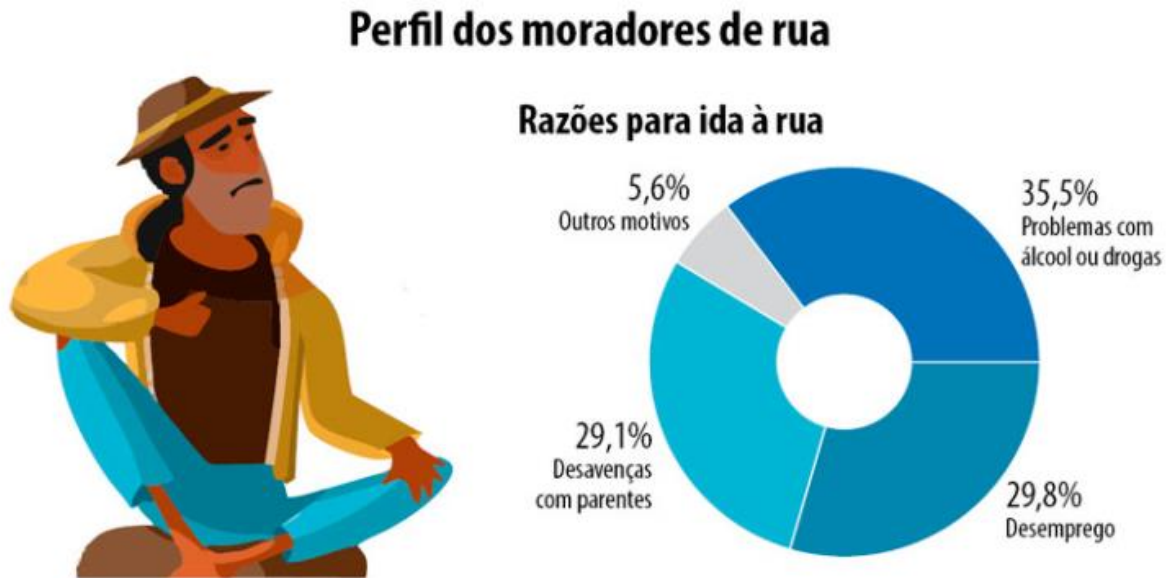
Fatores como a maior presença da população masculina em trabalhos tidos como insalubres (construção civil, mineração, transporte em caminhões, por vezes longe de centro de saúde, dentre outras posições de trabalho) podem explicar em parte a maior incidência de DCV no sexo masculino. Em um estudo dinamarquês com mais de 36 mil motoristas, foi visto um aumento de incidência em motoristas de transporte de vários segmentos: Entre motoristas de carros, táxis e vans, a Razão de Hospitalização Padronizada por AVC (RHP) foi de 157 (IC 132-189); entre motoristas de ônibus, 139 (IC 119-163), e entre caminhoneiros 124 (IC 113-

136). (TÜCHSEN, 2006). No Brasil, 1.274.281 motoristas (95% homens) e 385.742 (97% homens) (BUTCHER, Isabel, 2023). Além disso, há mais de 2 milhões de caminhoneiros no Brasil, de acordo com a CNT (Confederação Nacional de Transporte).

Já na metalurgia e mineração, além do estresse como na vida de caminhoneiro, há a exposição a metais pesados, sendo que em um estudo de Cheng-Chang Yen de 2022, demonstrou alta correlação de alguns metais pesados com DCV (YEN *et al.*, 2022). Já no Brasil, estipula-se que haja aproximadamente 1,7 milhão de metalúrgicos (MINISTÉRIO DO TRABALHO, 2018).

Além disso, outra população de risco para DCV é a de moradores de rua, por conta do menor acesso a serviço de saúde, menor prevenção primária para DCV, altos índices de uso de tabagismo e drogas ilícitas e baixo suporte governamental. Conforme dados do IPEA (vide Figuras 14, 15, 16 e 17), somente 11.5% dos moradores de rua recebem auxílio governamental, e 82% da população de moradores de rua é masculina. Esses fatores podem influenciar na presença de comorbidades não-tratadas e não diagnosticadas na população masculina, acarretando maior incidência de DCV. Dessa forma, trata-se de uma população marginalizada e com baixos índices de auxílio governamental, o que tem acentuado as desigualdades sociais, sendo que a pobreza é fator de risco para a incidência e severidade de DCV. (KLEINDORFER, 2012)

Figura 16 - Perfil dos Moradores de Rua: Razões para ida à Rua e Características Socioeconômicas



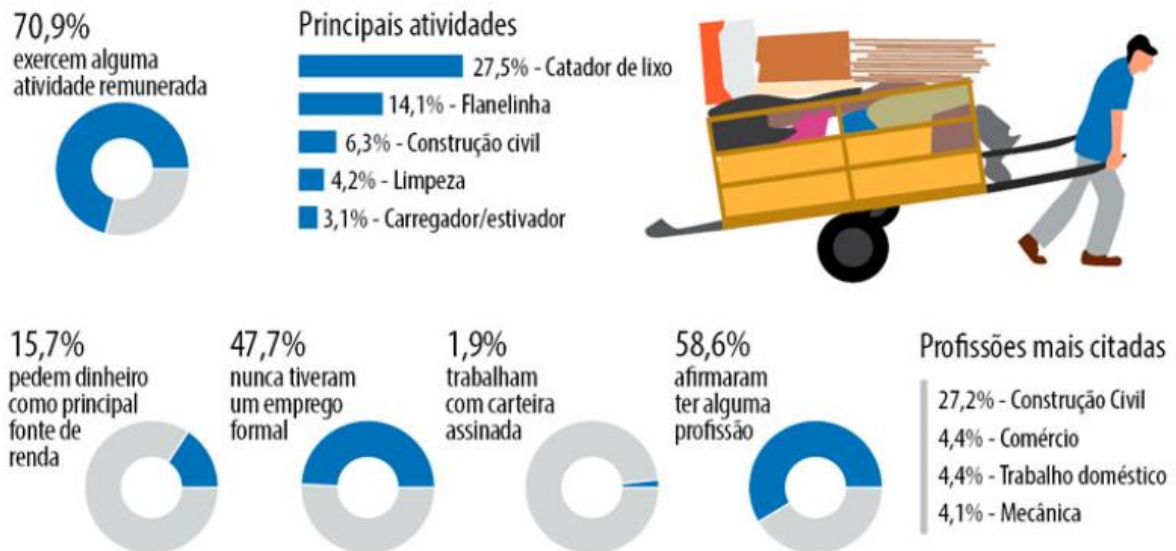
Características socioeconômicas



Fonte: Sociedade Brasileira para a solidariedade. Disponível em: <https://sbsrj.org.br/moradores-de-rua-brasil/>

Figura 17 - Perfil dos Moradores de Rua: Trabalho e Renda

Trabalho e renda



Fonte: Sociedade Brasileira para a solidariedade. Disponível em: <https://sbsrj.org.br/moradores-de-rua-brasil/>

Figura 18 - Perfil dos Moradores de Rua: Acesso a Programas do Governo

Acesso a programas do governo

11,5%
recebem benefícios de
órgãos governamentais



Benefícios mais citados



Fonte: Sociedade Brasileira para a solidariedade. Disponível em: <https://sbsrj.org.br/moradores-de-rua-brasil/>

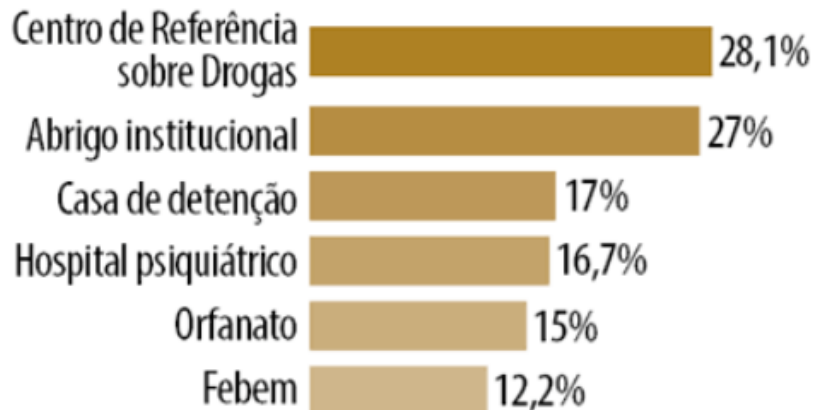
Figura 19 - Perfil dos Moradores de Rua: Passagens por Instituições Públicas

Passagens por instituições públicas

60%
já foram internados
em pelo menos
uma instituição



Instituições mais citadas

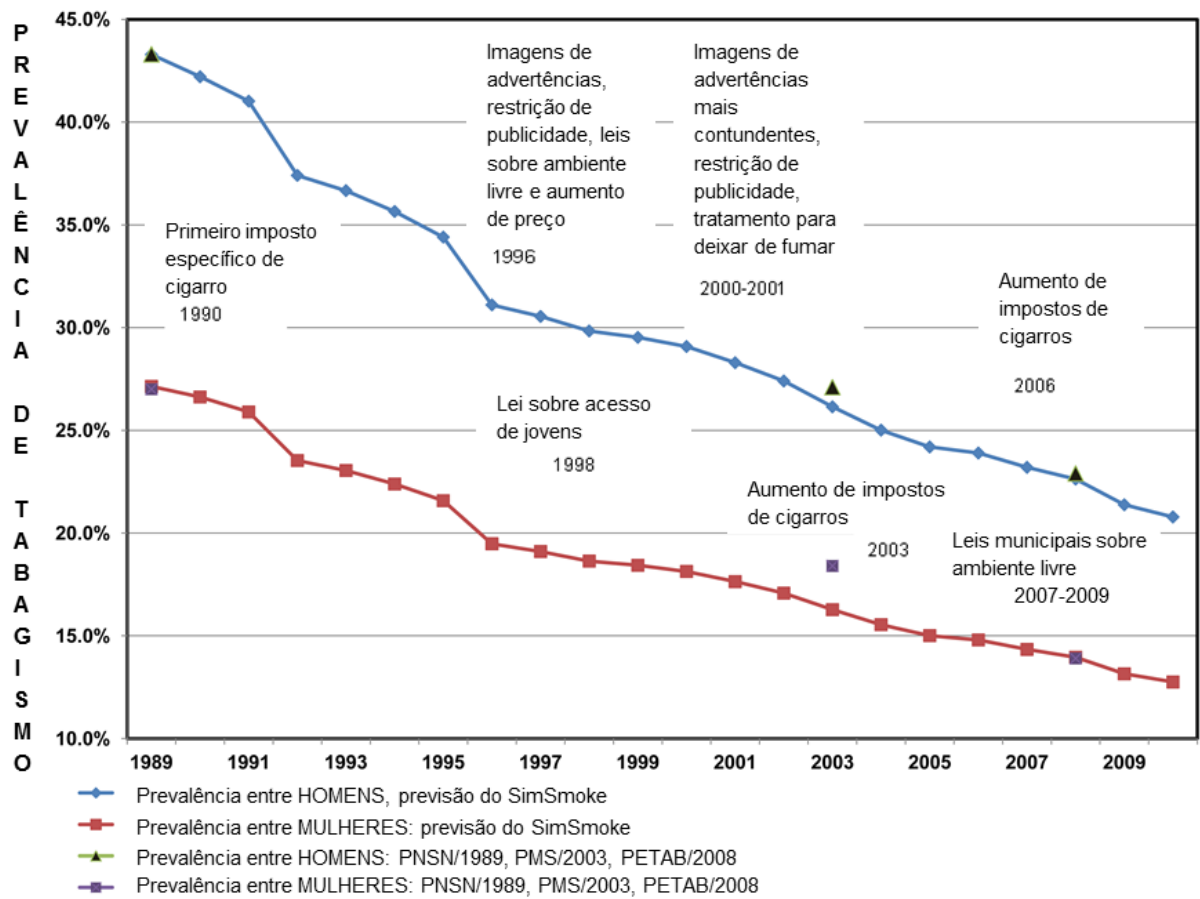


Fonte: Sociedade Brasileira para a solidariedade. Disponível em: <https://sbsrj.org.br/moradores-de-rua-brasil/>

Outro fator importante para AVC é o tabagismo, podendo aumentar o risco em 138% em relação a não fumantes. Além disso, os custos de saúde decorrentes do fumo, estima-se que em 2002 no Canadá 10,3% dos custos com emergências médicas foram atribuídos ao tabaco. Além disso, o fumo provoca maior absenteísmo, 6,2 dias por ano devido a doenças, contra 3,9 dias de pessoas não-fumantes (SHAH; COLE, 2010).

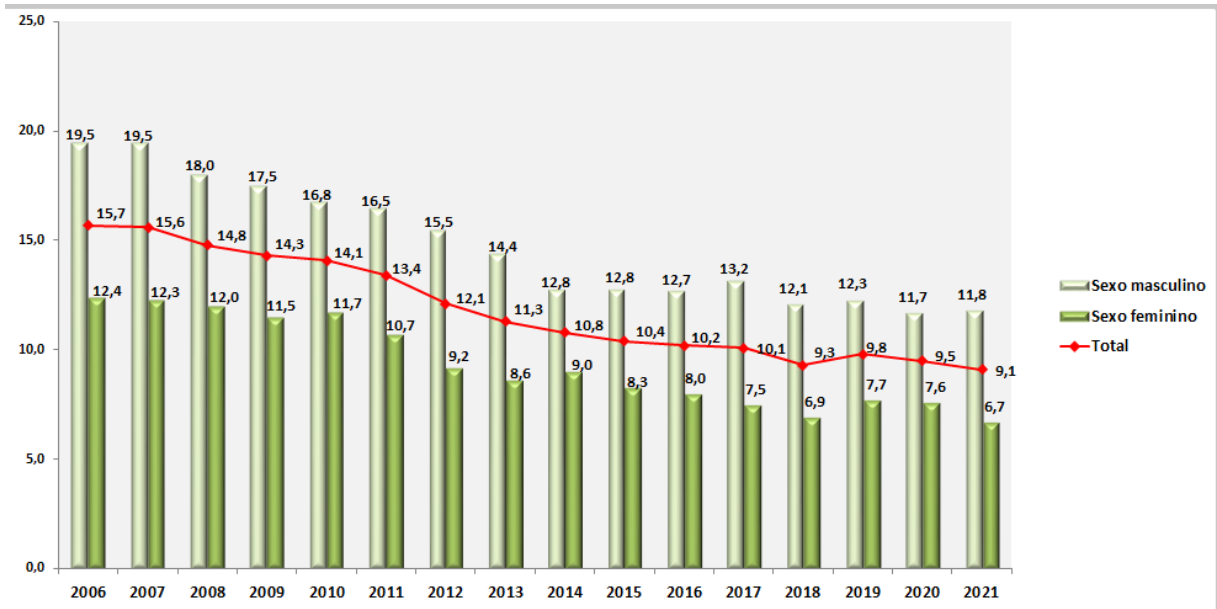
Graças à conscientização da população quanto aos malefícios do tabagismo e a políticas de combate ao tabaco, como imposto, imagens de advertências e restrição de publicidade, percebemos, pelas Figuras 20 e 21, que a porcentagem de fumantes caiu vertiginosamente ao longo das últimas décadas para ambos os sexos: entre os homens, queda de 73,2% (44,0% em 1989 e 11,8% em 2021); entre as mulheres, 74,7% (26,5% em 1989 e 6,7% em 2021). Mesmo assim a incidência de AVC nos últimos anos tem aumentado, como será exposto adiante.

Figura 20 - Prevalência do Tabagismo de 1989 a 2009 no Brasil



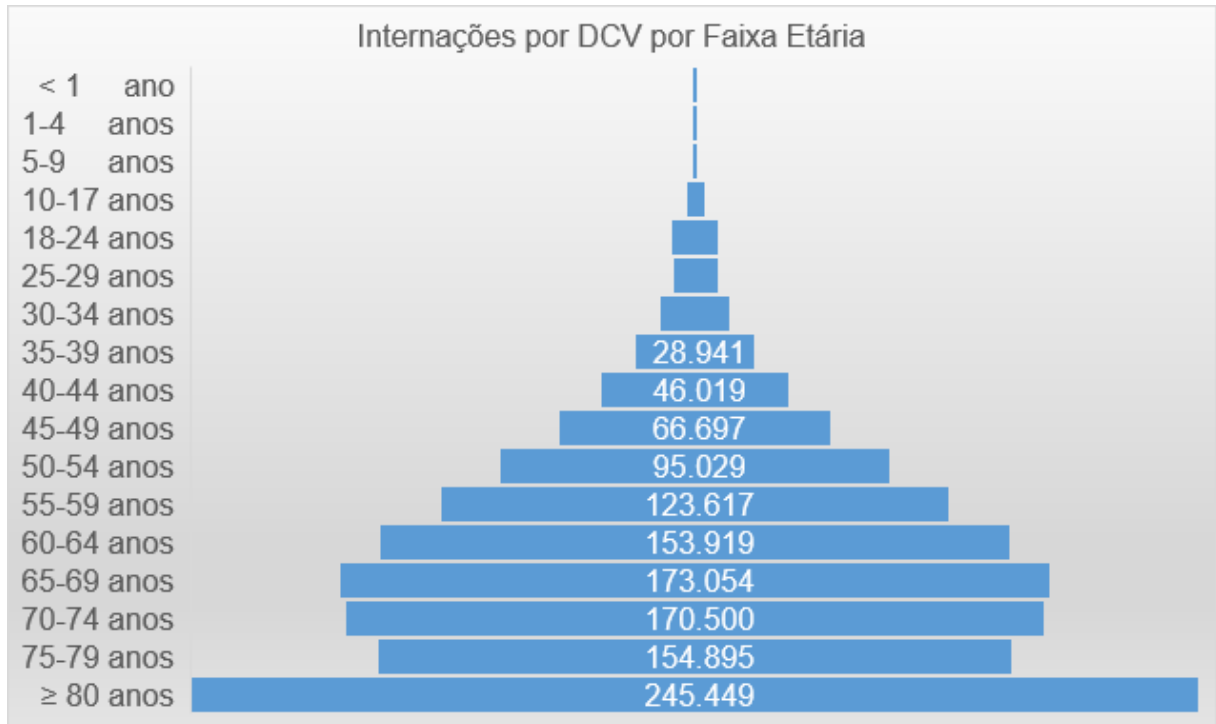
Fonte: Instituto Nacional do Câncer – INCA (2022)

Figura 21 - Tabagismo no Brasil (2006 - 2021)



Fonte: Vigitel Brasil 2006 a 2021 (2022)

Figura 22 - Internações de DCV por Faixa Etária



Fonte: Elaborado pelo autor

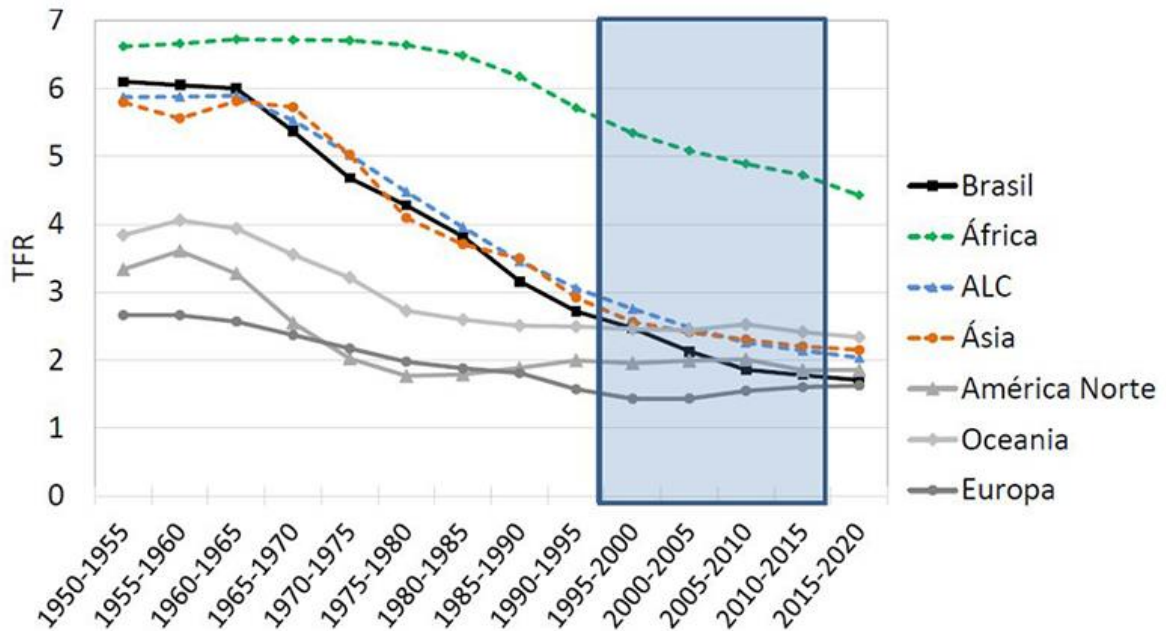
Quanto à faixa etária das admissões por DCV, podemos notar na Figura 22 que quanto maior a idade, maior o número de admissões. Por exemplo, entre 2017 e 2022 houve 245.449

admissões por DCV's na população com idade igual ou maior 80 anos, ao passo que na faixa etária com idade entre 40 e 50 anos, houve 112.716 internações, ou seja, 2,17 vezes a mais. Já se sabe que idade avançada é um fator de risco importante para a incidência de DCV, o que também foi observado nos estudos de Campbell *et al.* (2019), e Feign *et al.* (2009), dentre outros. Isso é mais que esperado pois com o envelhecimento, há aumento da prevalência de fatores de risco clássicos para DCV, como Diabetes Mellitus, HAS, Dislipidemia, Cardiopatias, Arritmias como Fibrilação atrial, Vasculopatias e Doença de Pequenos Vasos.

Além disso, como demonstra a Figura 15 que compara o percentual da população em cada faixa etária em dois pontos do tempo (2012 e 2021), percebemos que o Brasil está em um processo de transição epidemiológica, com o envelhecimento populacional, associado com a redução da taxa de fecundidade, já a mesmo nível de países desenvolvidos (Figura 23), porém o Brasil tem estrutura socioeconômica de país subdesenvolvido. Sendo que a idade é um fator não-modificável para a incidência de doenças cardiovasculares, inclusive as cerebrovasculares, o que nos faz deduzir que, assim como vários outros países no mundo, o Brasil tenderá a ter maior incidência de DCV nas próximas décadas, tornando essencial estudos epidemiológicos como este para planejamento de políticas de saúde pública, assim como previdência, educação, dentre outros setores.

Figura 23 - Transição da taxa de fecundidade no Brasil, na América Latina e Caribe e em outras regiões do mundo no período 1950-2020

Transição da fecundidade no Brasil, na ALC e em outras regiões do mundo: 1950-2020



Source: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, DVD Edition.

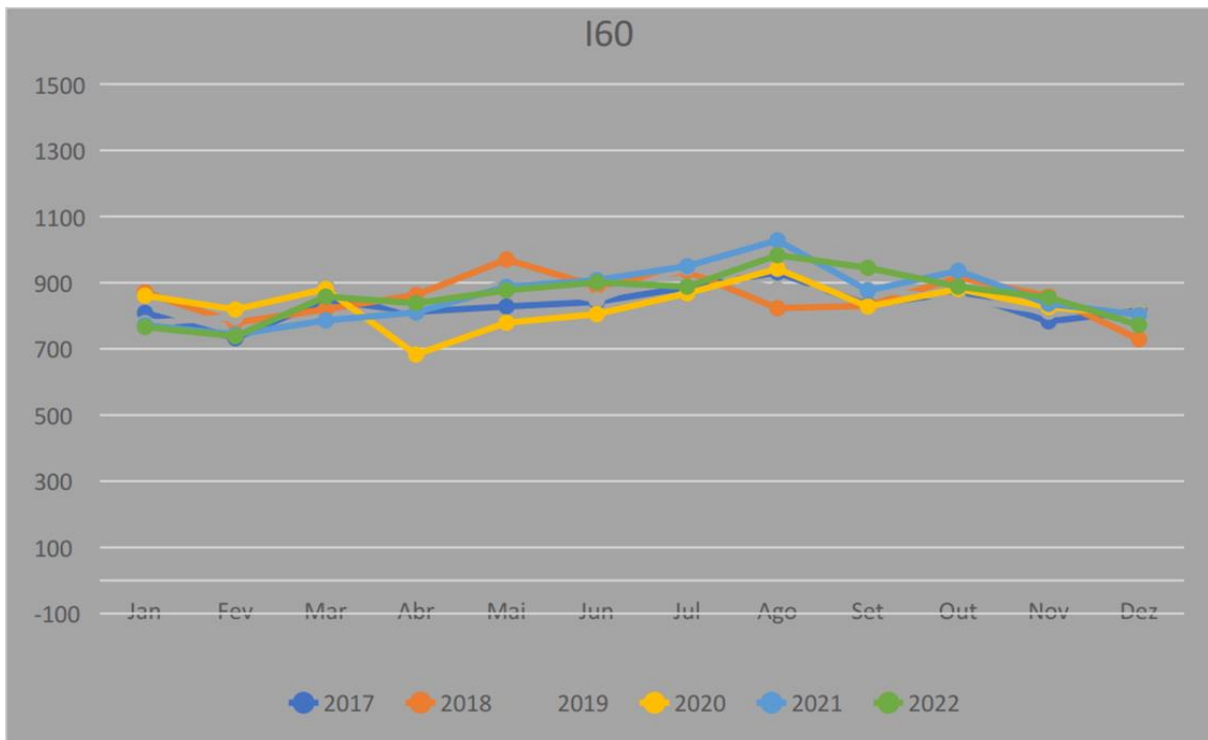
Suzana Cavenaghi. <https://www.un.org/en/development/desa/population/events/expert-group/28/index.shtml?orgwork>

Fonte: NAÇÕES UNIDAS (2021)

4.2 HEMORRAGIA SUBARACNÓIDE

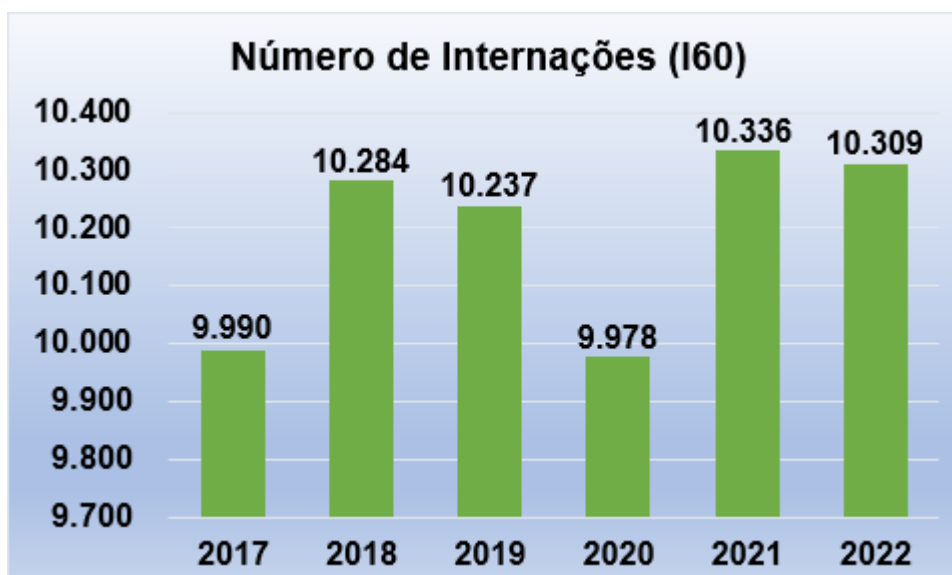
Após os dados gerais referentes aos CIDs, quanto a admissões, óbitos, médias de internação e custos, demonstraremos os dados de cada CID no período de 2017-2022. Na figura 24, podemos notar a sazonalidade da HSA, com maiores incidências durante os meses de inverno do hemisfério sul (junho a agosto), e menores durante o verão (dezembro a fevereiro). Esse efeito chega a ter quase 18% de diferença entre um mês de verão e um de inverno no ano de 2017, por exemplo, o qual não teve influência de pandemia. A relação de DCV com temperaturas mais frias é consolidada na literatura (XU, 2013), já que menores temperaturas promovem vasoconstrição periférica, acarretando maiores níveis de pressão arterial, o que aumenta risco de doença cerebrovasculares, em especial HSA e AVCh. Isso é concordante com os dados de DCV e o clima do Brasil, já que, apesar de não ter grandes variações de temperatura em grande parte de seu território, 64,4% da população brasileira vive no centro-sul do país (IBGE PNAD contínua).

Figura 24 - Número de Internações mensais por Hemorragia Subaracnóidea no Brasil



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 25 - Número de Internações por Hemorragia Subaracnóidea (CID I60)

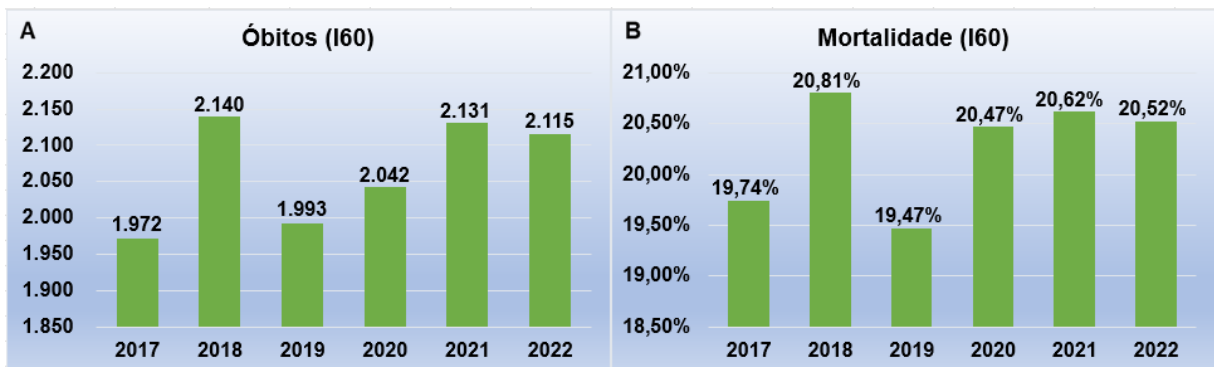


Fonte: Elaborado pelo autor

No tocante ao número de óbitos em decorrência de HSA, pode-se perceber pela Figura 26 que, apesar de flutuação em 2018, houve uma tendência de aumento dos óbitos anuais, de

1972 em 2017 para 2115 em 2022, representando acréscimo de 7,2%. Esse aumento pode não ser somente em virtude do aumento de incidência, já que se detectou um aumento discreto da mortalidade, 19,74% em 2017 e 20,52% em 2022, representando acréscimo discreto de 3,9% na mortalidade. Esse pequeno acréscimo da mortalidade pode ter tido colaboração pela redução de porcentagem de aneurismas abordados por clipagem ou embolização, como veremos adiante. Apesar do aumento de embolização de aneurismas, houve uma queda maior e desproporcional da clipagem.

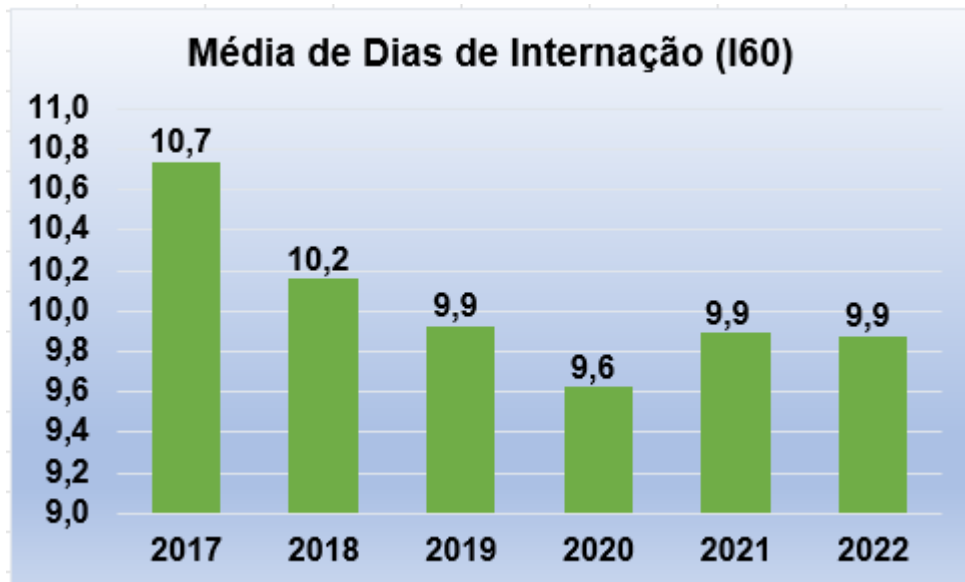
Figura 26 - Número de Óbitos e Mortalidade por HSAa (I60)



Fonte: Elaborado pelo auto

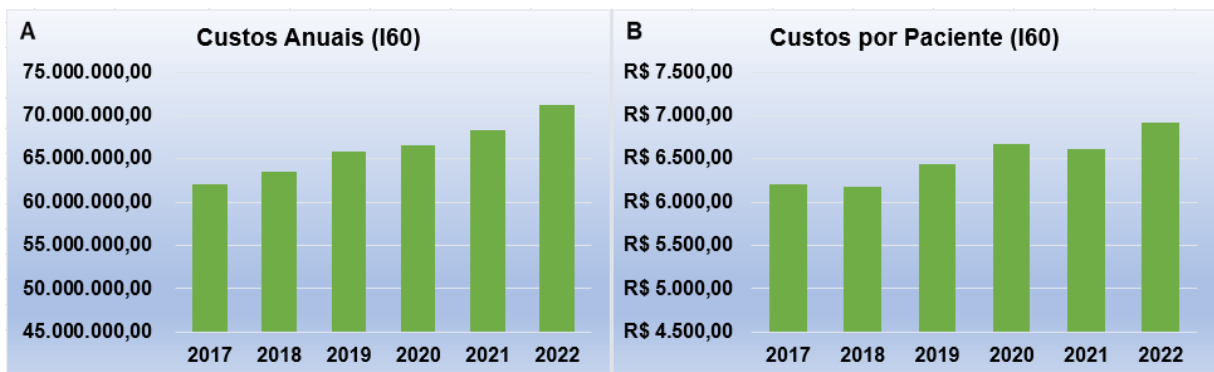
Já em relação à média de dias de internação, nota-se na Figura 27 que houve um vale em 2020 (9,6), persistindo próximo desse valor nos anos subsequentes. Esse fenômeno pode ser explicado por conta da própria pandemia, que, possivelmente, motivou altas hospitalares em tempo reduzido por questão de disponibilidade de leitos. Outro fator que poderia explicar este dado seria uma melhora relevante no tratamento. No entanto, essa hipótese não é adequada, já que, nos casos de HSA, o preconizado é monitorar os pacientes com Doppler Transcraniano (DTC) no mínimo por 14 dias. Tais dados indicam que os pacientes possivelmente não são acompanhados com DTC como é preconizado em diretrizes internacionais, o que é esperado, dado que a neurosonologia é uma área pouco explorada no país, com poucos profissionais habilitados para uma grande demanda.

Figura 27 - Média de Dias de Internação por HSAa (I60)



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 28 - Custos Anuais e por Internação (I60)

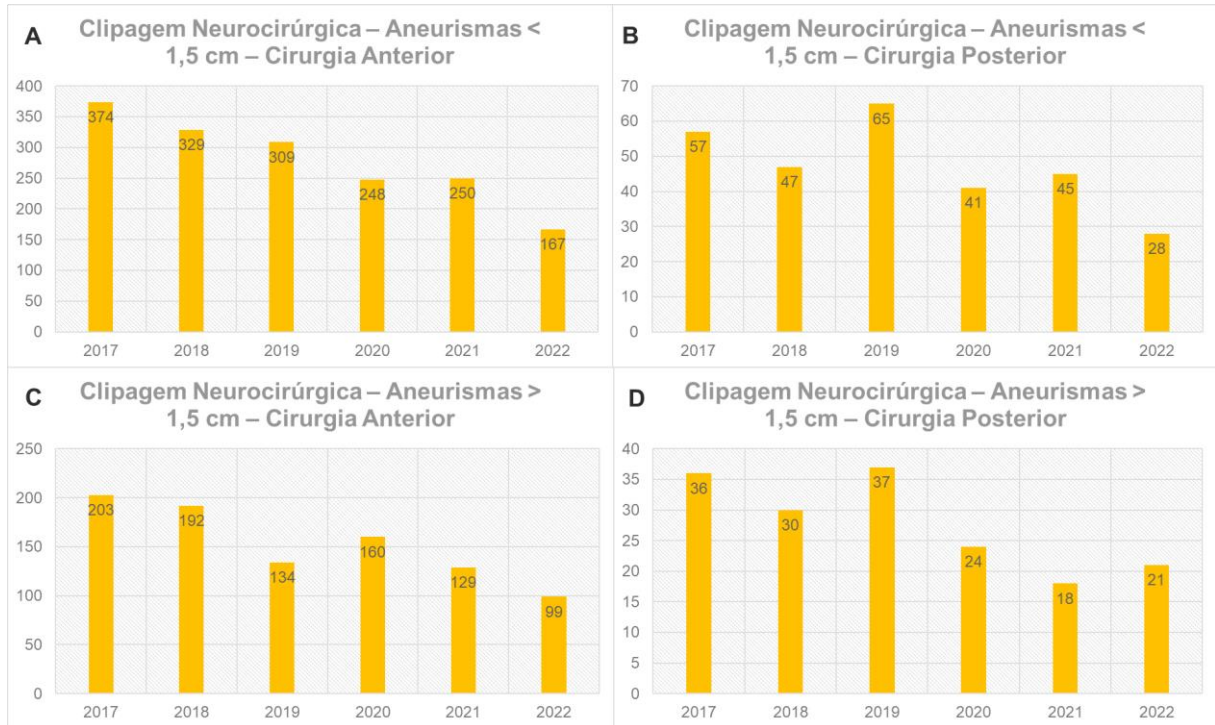


Fonte: Elaborado pelo autor

Quanto aos custos, percebe-se pela Figura 28 que houve aumento crescente em todo o período analisado, representando um incremento de 14,8% ao longo dos 6 anos, mesmo sem um acréscimo proporcional no número de admissões (aumento de 11,28% dos custos por internação). O aumento dos custos de saúde tende a ocorrer conforme o surgimento e disseminação de novas tecnologias da saúde. Além disso, há o efeito inflacionário da economia. De acordo com a calculadora de IPCA do IBGE, principal índice de inflação no país, entre 2017 e 2022, os preços aumentaram em 35,56% (Inflação | IBGE). Ou seja, apesar do aumento expressivo dos custos com AVC no período, eles ainda permanecem muito aquém do IPCA, já

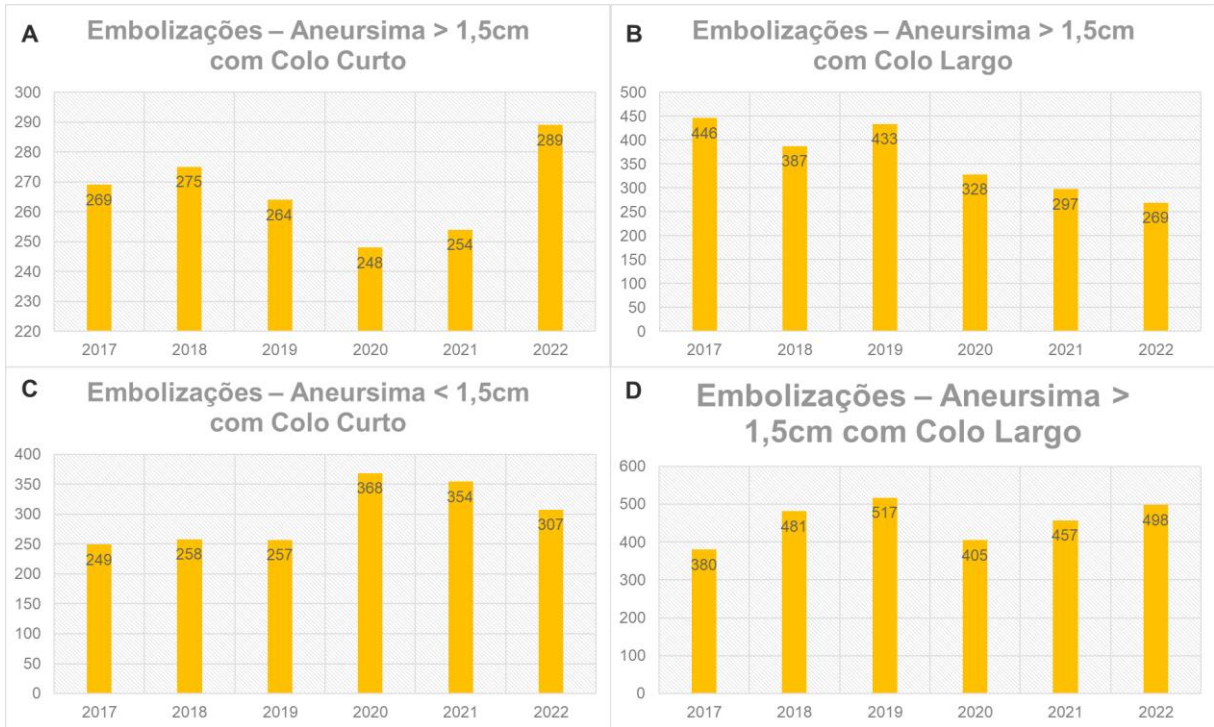
que os principais produtos inflacionados no período foram alimentos e energia, principalmente em decorrência da Pandemia e Guerra da Ucrânia. (NAÇÕES UNIDAS)

Figura 29 - Número de clipagem de aneurismas cerebrais em HSA



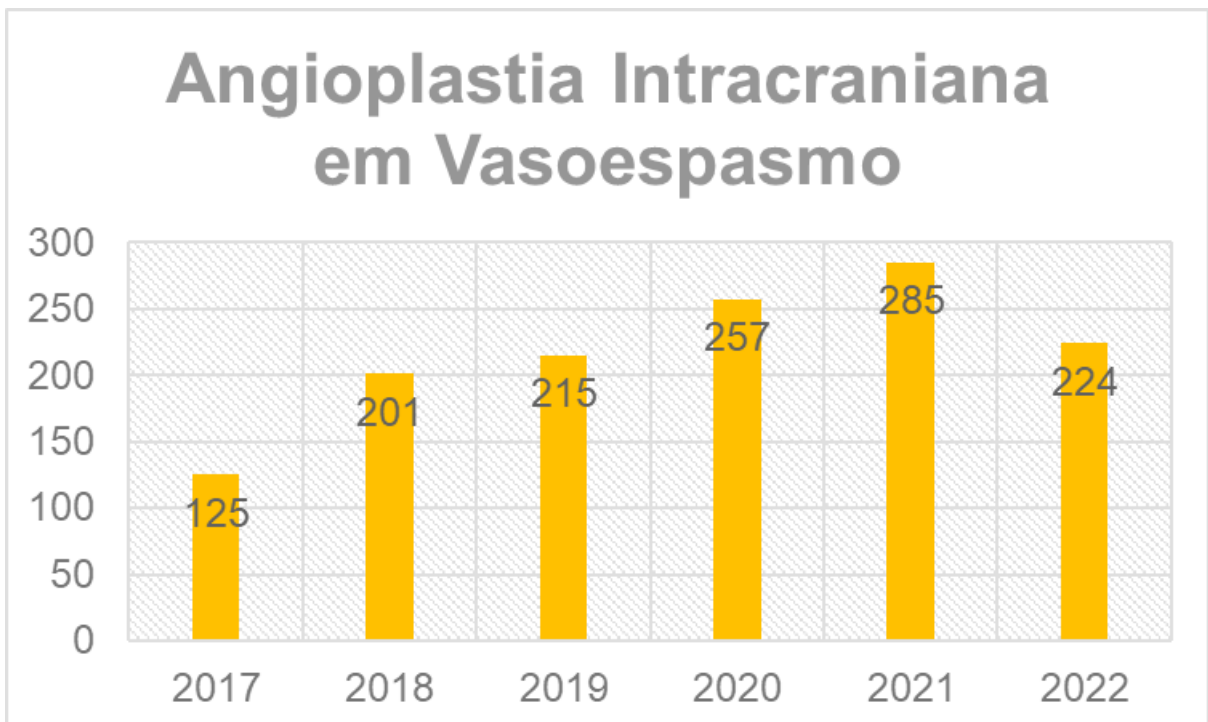
Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 30 - Número anual de embolizações de aneurismas



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 31 - Número anual de Angioplastia para tratar Vasoespasmo em HSA

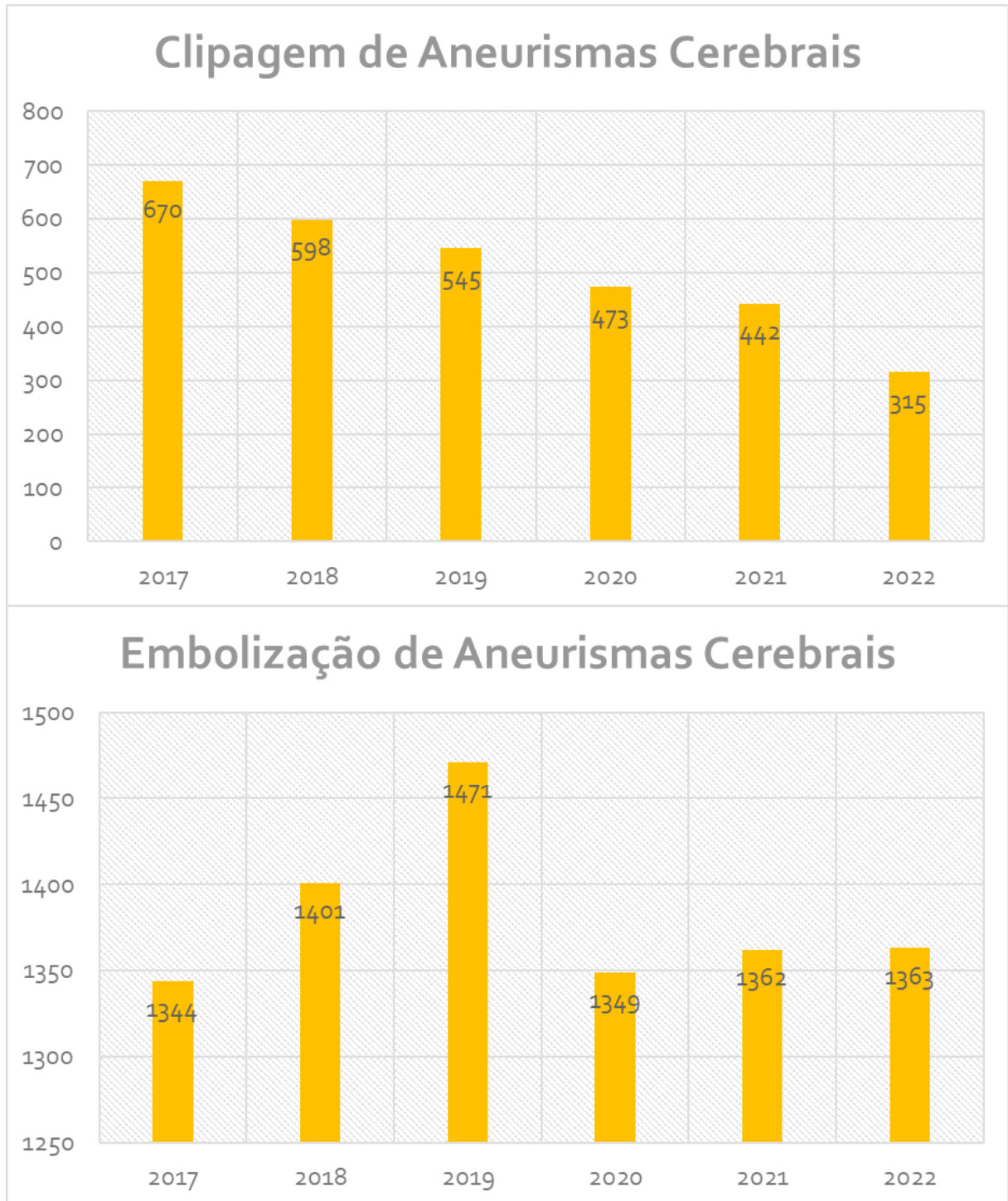


Fonte: Elaborado pelo autor

Quanto aos procedimentos para tratar os aneurismas, a Figura 29 exhibe o número de clipagens neurocirúrgicas que foram realizadas em cada ano do período, conforme o tamanho do aneurisma (maior ou menor que 1,5 cm) e sua localização (anterior ou posterior), ao passo que a Figura 30 demonstra o número de embolizações anuais conforme o tamanho do aneurisma (maior ou menor que 1,5 cm) e o tipo do colo do aneurisma (curto ou largo). Já a Figura 31 apresenta o número anual de angioplastias para vasoespasmos, e percebemos um crescimento substancial no período, praticamente dobrando o número anual de procedimentos, evidenciando a disseminação da radiointervenção pelo país.

Além disso, conforme a Figura 32, podemos notar que, durante o período 2017-2022, houve uma tendência de redução no número de abordagem por técnica neurocirúrgica dos aneurismas (de 670 para 315, redução de 53% em 5 anos), ao passo que, de acordo com a Figura 30, a embolização por técnica de neurorradiointervenção demonstrou um aumento antes do período da pandemia de 9,4% entre 2017 e 2019. No ano de 2020, houve uma redução expressiva de 9,1%, retornando aos patamares prévios de 2017, e não recuperando o crescimento prévio que vinha apresentando, mesmo que as admissões por HSA não tenham tido tal redução, o que sugere interferência do processo pandêmico, e consequente disrupção que provocou no sistema de saúde, na abordagem dos aneurismas rotos.

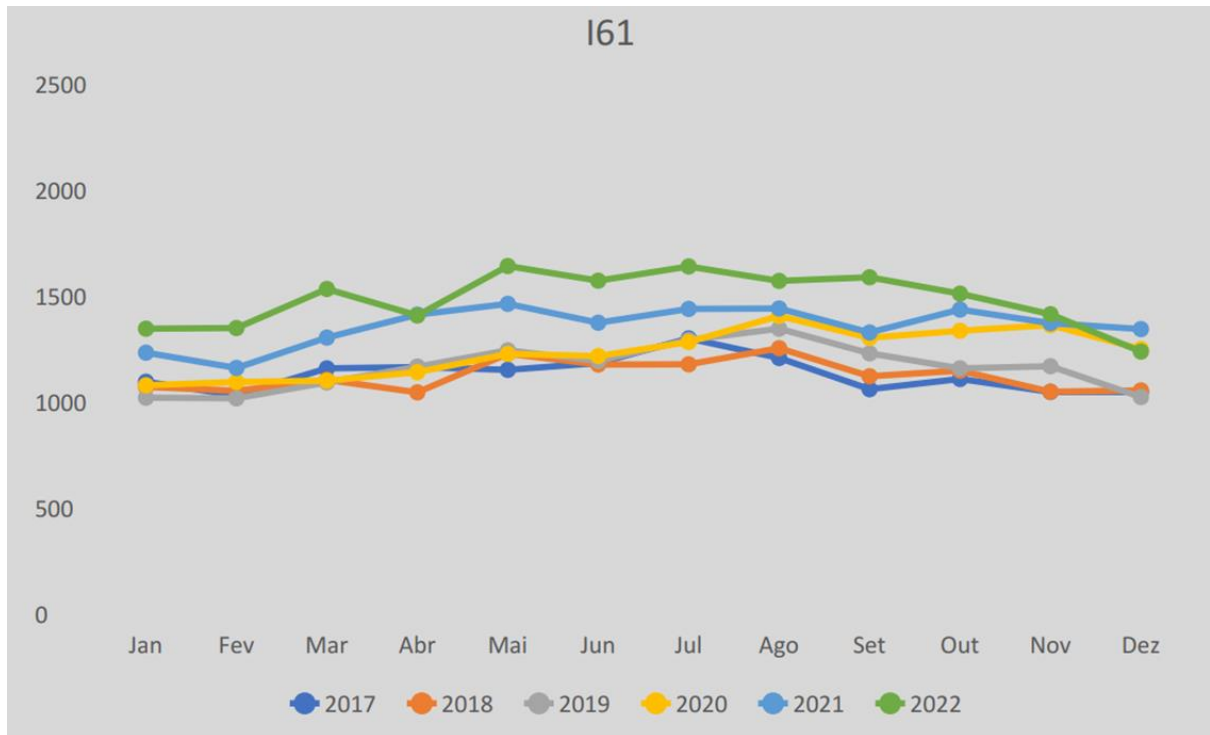
Figura 32 - Comparação entre Clipagens e Embolizações de Aneurismas Cerebrais por HSA no período entre 2017 e 2022



Fonte: Elaborado pelo autor

4.3 HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

Figura 33 - Admissões mensais de 2017-2023 por Hemorragia Intracerebral (I61)

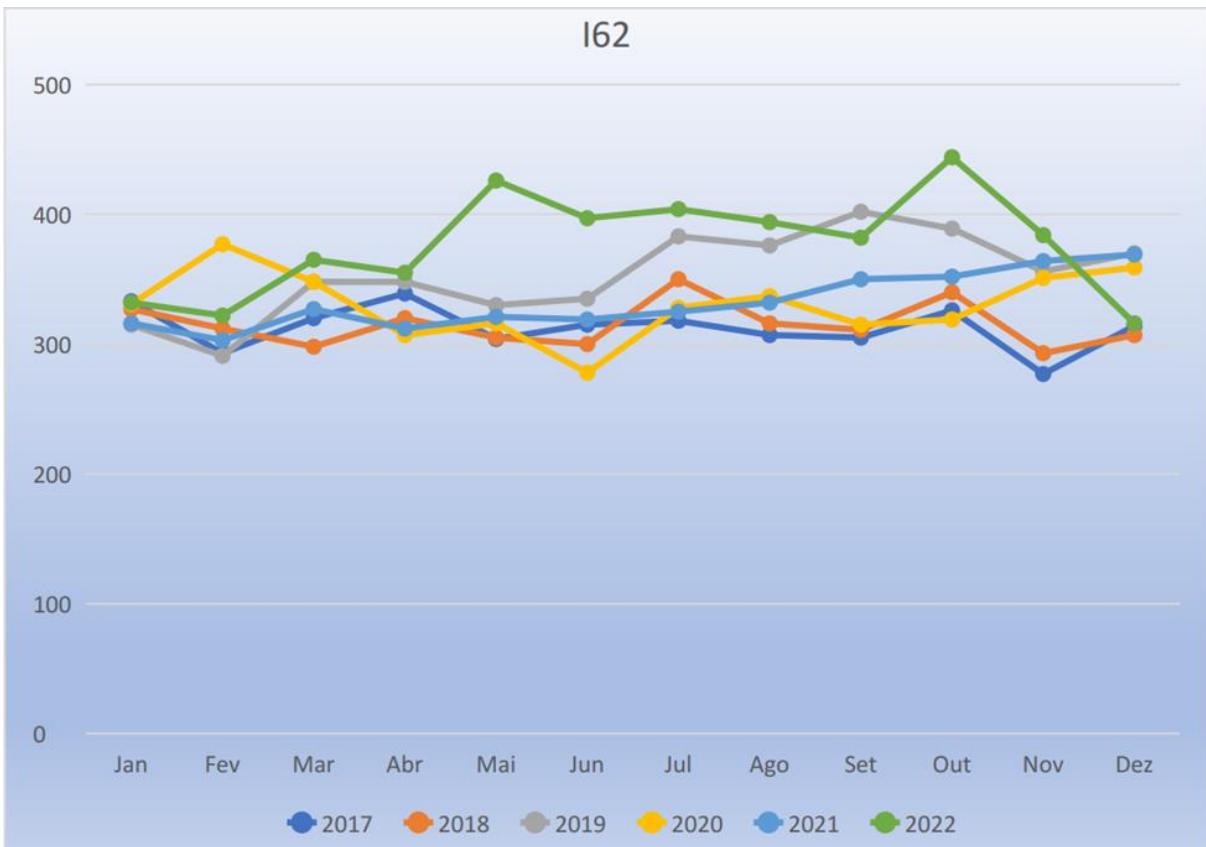


Fonte: Elaborado pelo autor

Quanto ao AVC hemorrágico (CID I61 e I62), pode-se notar que também tem uma sazonalidade (Figuras 33 e 34), havendo mais casos no inverno do hemisfério sul. Outrossim, pelos gráficos das Figuras 35 e 36, podemos visualizar um aumento de casos anuais no período 2020-2022. Até o ano de 2019, nota-se uma relativa estabilidade do número de admissões do AVCh, no entanto, a partir do segundo semestre de 2020 nota-se um aumento expressivo. Para o CID I61, houve aumento de admissões de 27,64% comparando 2019 com 2022, e de 31,38%, contrapondo 2017 com 2022. Para o CID I62, houve acréscimo significativo também (20,5%), confrontando dados de 2017 com 2022.

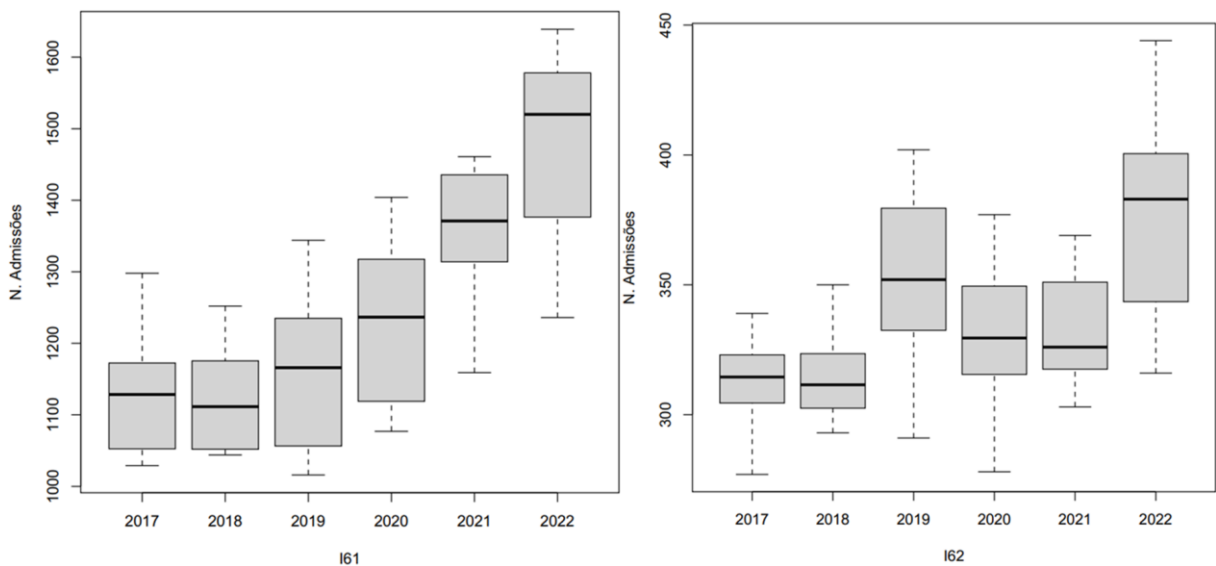
Pode-se trazer a hipótese de que um possível fator para este aumento seja pelo fato de que, durante a pandemia, muitos atendimentos ambulatoriais foram cancelados, além de muitos profissionais da área da saúde terem sido transferidos para atendimentos dos casos de COVID. Com isso, muitos pacientes com Hipertensão Arterial não tiveram diagnóstico ou não tiveram seguimento de seus níveis pressóricos para ajuste de hipertensivos, o que, de modo populacional, eleva os índices de AVC, principalmente o hemorrágico. Além disso, a própria infecção por COVID-19 deve ter desempenhado uma influência nesse aumento de incidência, já que muitos dos pacientes hospitalizados tiveram trombozes e necessitaram de anticoagulação, elevando a incidência de AVCh, conforme uma metanálise de 2021. (DALY *et al.*, 2021)

Figura 34 - Admissões mensais (2017-2022) - outras Hemorragias Intracerebrais (I62)



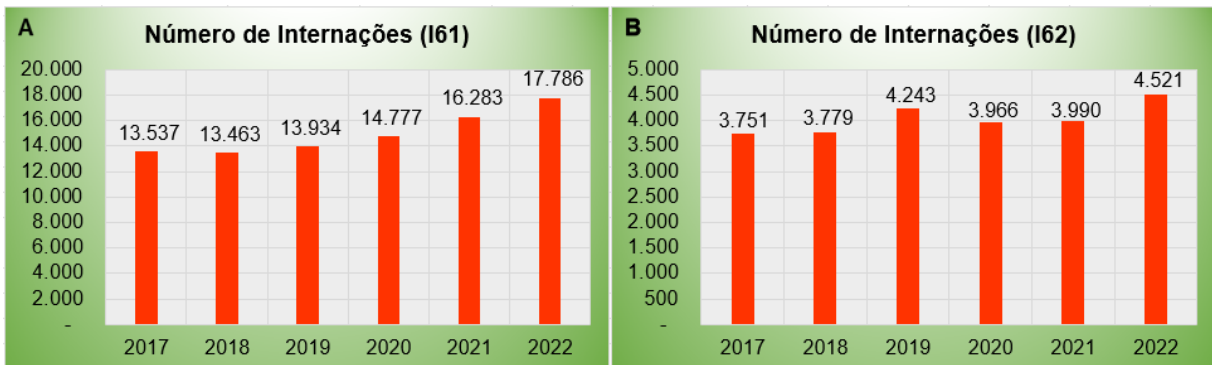
Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 35 - Gráficos Boxplots de Número de Admissões de Hemorragia Intracerebral (I61 e I62)



Fonte: Elaborado pelo autor.

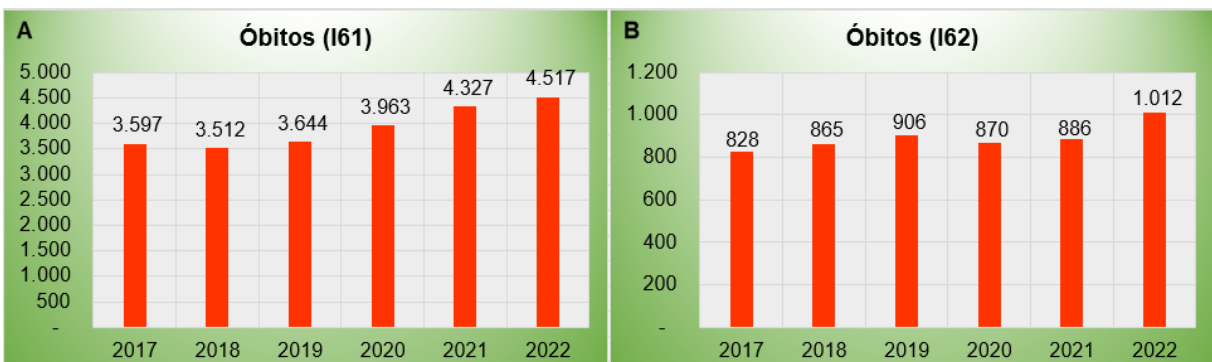
Figura 36 - Número de Internações anuais por AVCh (I61 e I62)



Fonte: Elaborado pelo autor

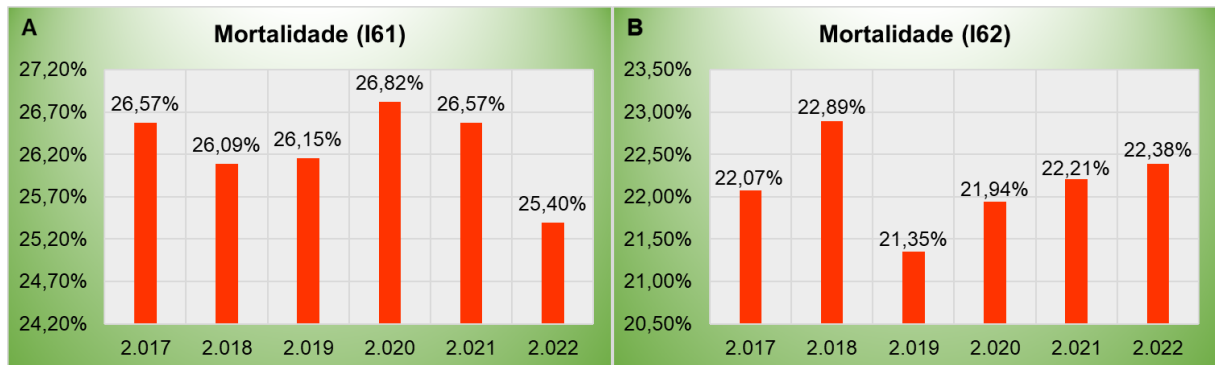
Em relação a óbitos por Hemorragia Intracerebral, CIDs I61 e I62, conforme Figura 37, percebe-se que houve uma tendência de aumento da incidência para ambos CID no período de 2017 a 2022, de 25,57% para I61 e 22,22% para I62. No entanto, ao analisarmos a mortalidade em porcentagem (Figura 38), percebemos que tanto para I61 quanto I62, ela vinha em tendência de queda até 2019 e que, durante a pandemia teve um discreto aumento, e com o arrefecimento da pandemia em 2022, novamente voltou a reduzir discretamente. Estimamos que isso possa ter ocorrido por diversos fatores, entre eles: 1) a redução da relação da oferta/demanda de leitos de CTI, em decorrência da pandemia, ocasionou um controle pressórico menos rigoroso, resultando em maior mortalidade; 2) pacientes com AVCh que contraíram COVID-19 intra-hospitalar tiveram maior mortalidade. 3) como a variação é pequena, outra possibilidade é ela não ter alguma significância para detecção de tendências.

Figura 37 - Número de Óbitos anuais por Hemorragia Intracerebral (I61 e I62)



Fonte: Elaborado pelo autor

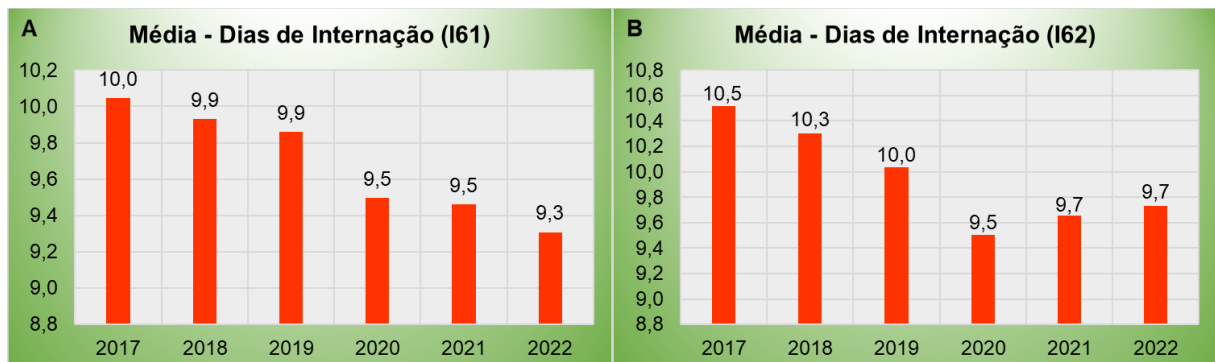
Figura 38 - Mortalidade de AVCh no período entre 2017 e 2022 (I61 e I62)



Fonte: Elaborado pelo autor

Já quanto à média do número de dias de internação (Figura 39), notamos que, assim como no caso da HSA, houve uma queda mais brusca no ano de 2020 e mantendo-se relativamente estável após. Além da possível justificativa de que algumas altas podem ter sido aceleradas por conta da alta demanda por leitos hospitalares durante a pandemia, outra possibilidade foi o aumento expressivo (23,59%) de leitos de CTI no Brasil (COTRIM JUNIOR; CABRAL, 2020). Muitos desses leitos continuaram disponíveis após redução do número de internações por COVID e passaram a comportar e receber pacientes com outras entidades nosológicas que também necessitavam de tratamento intensivo.

Figura 39 - Média do N° de Dias de Internação de Hemorragia Intracerebral (I61 e I62)

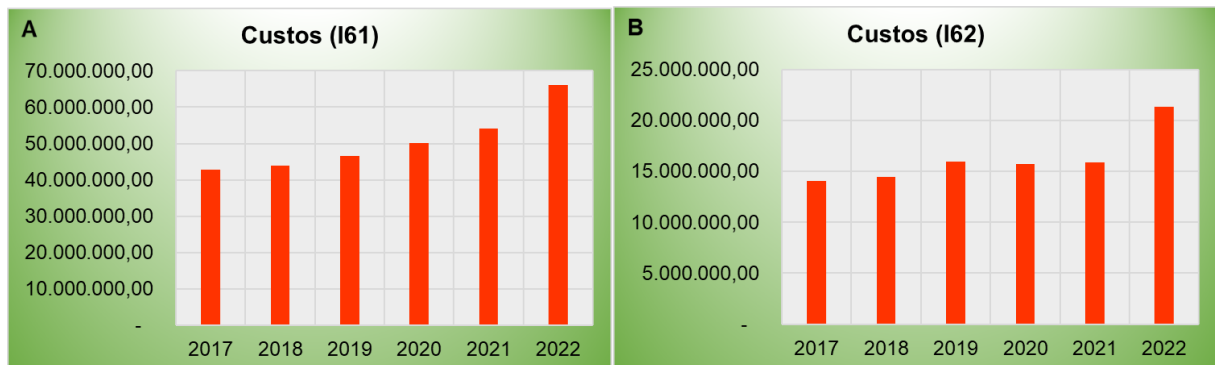


Fonte: Elaborado pelo autor

Os custos com as internações por conta de AVCh, conforme Figura 40, tiveram tendência de aumento em todo período. Para o CID I61, houve aumento dos custos totais de 54,06% de 2017 para 2022; para o CID I62, de 52,10% no mesmo período. Considerando que houve um aumento de incidência de AVCh no período, mesmo quando a análise é realizada calculando os custos da internação por paciente, conforme Figura 41, há um acréscimo

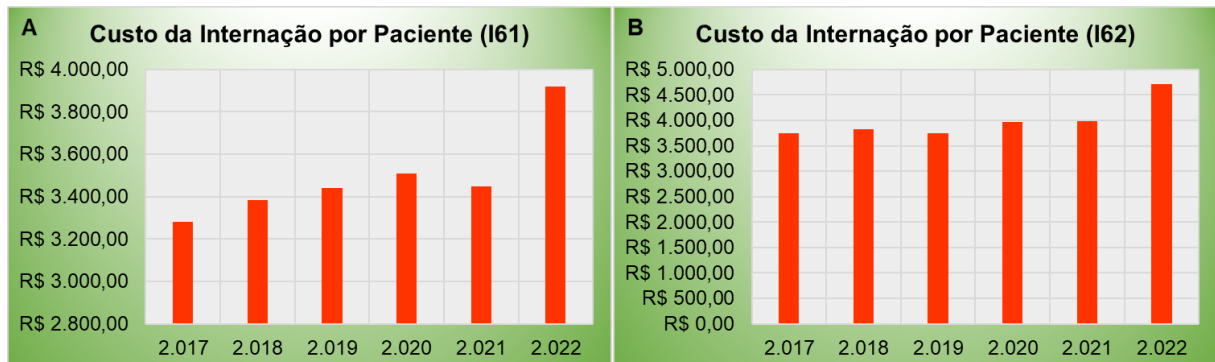
importante dos custos no período avaliado: para o CID I61, houve aumento de 19,38%; e para o CID I62, 26,02%. Esses valores indicam que há tendência de aumento nos próximos anos. Como houve avanços recentes para tratamento de AVCh, como o estudo ENRICH e INTERACT3, quando as indicações cirúrgicas e tratamento intensivos forem aplicados e disseminados no país, os custos terão acréscimo além da inflação. Essa informação é de suma importância para planejamento em saúde pública.

Figura 40 - Custos totais por AVCh (I61 e I62)



Fonte: Elaborado pelo autor

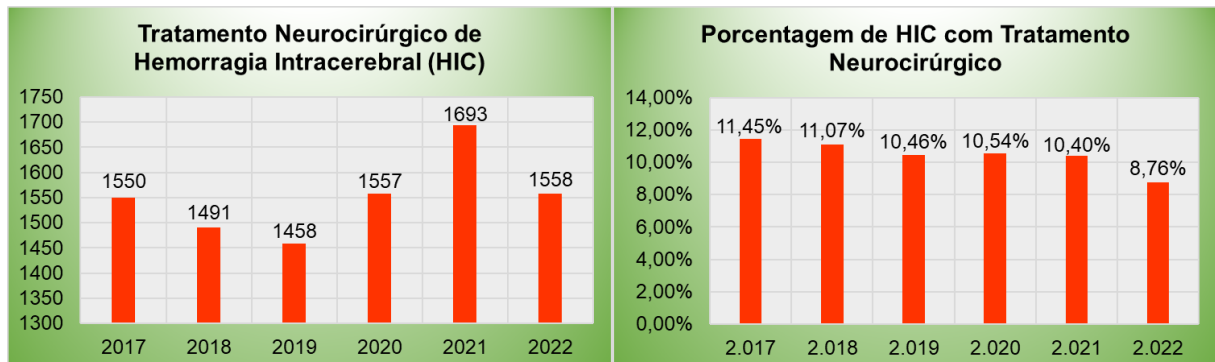
Figura 41 - Custos da Internação por Paciente (I61 e I62)



Fonte: Elaborado pelo autor

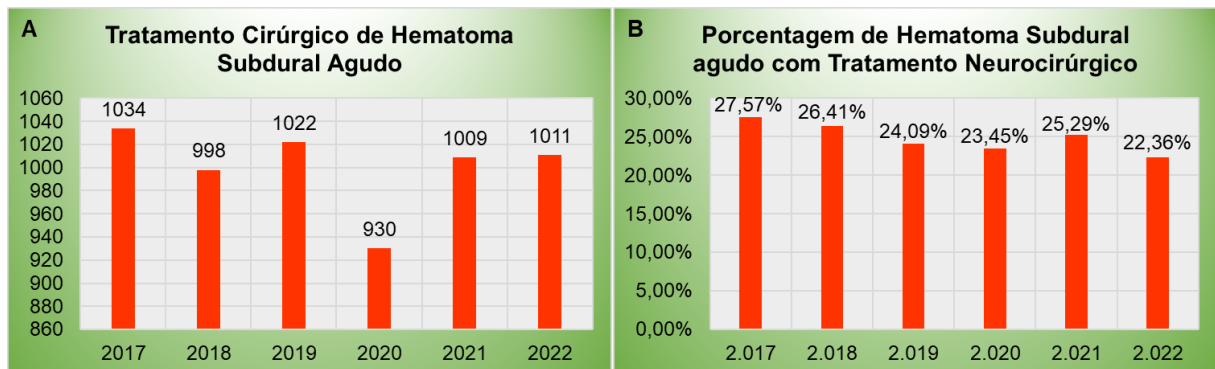
E por falar em tratamento neurocirúrgico para AVC hemorrágico, os custos elevaram-se mesmo sem um aumento do número de cirurgias realizadas, tanto para Hemorragia Intracerebral quanto Hematoma subdural agudo. Avaliando separadamente, conforme Figura 42, houve um contínuo decréscimo do percentual dos pacientes que têm sido submetidos a Tratamento Neurocirúrgico de Hemorragia Intracerebral, de 11,45% em 2017 para 8,76% em 2022, uma redução de 23,49% do percentual de abordagens. O mesmo fenômeno também foi percebido para Tratamento Neurocirúrgico de Hematoma Subdural Agudo (Figura 43), caindo de 27,57% em 2017 para 22,36% em 2022, representando uma queda de 18,89% no percentual de pacientes com Hematoma Subdural Agudo.

Figura 42 - Tratamento Neurocirúrgico de Hemorragia Intracerebral: A) Números Anuais; B) Porcentagem anual de Abordagem



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 43 - Tratamento Neurocirúrgico de Hematoma Subdural Agudo (I62)

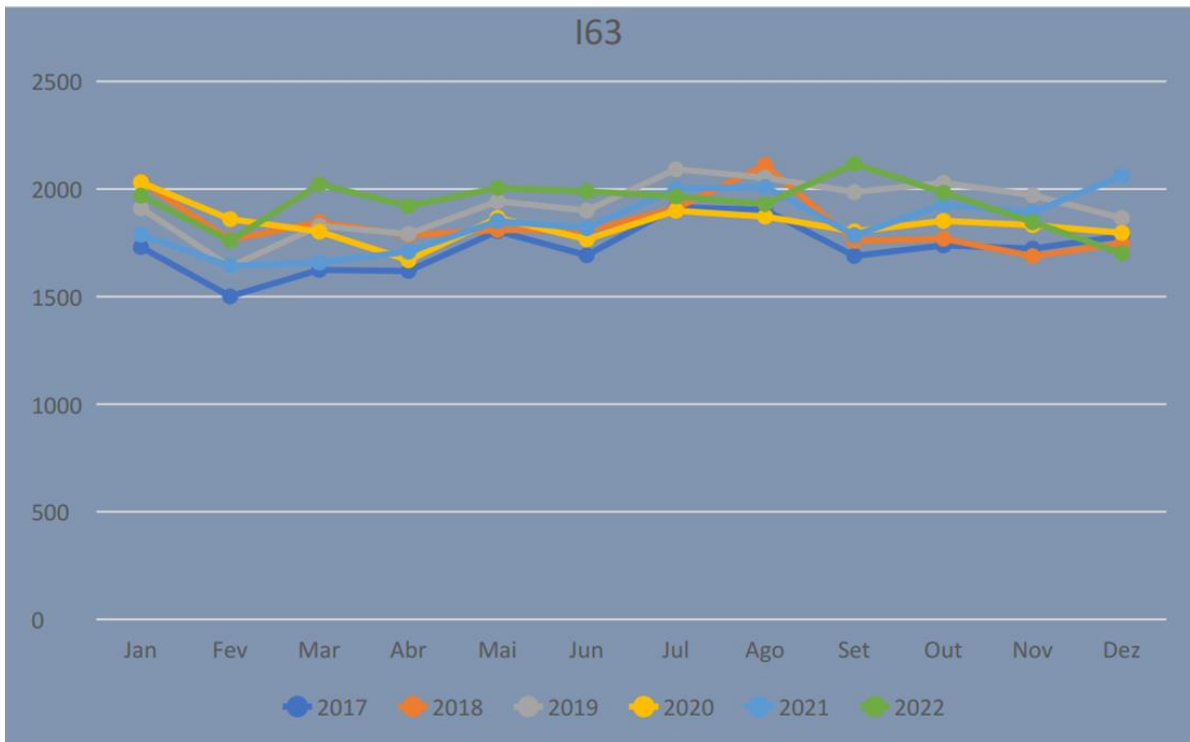


Fonte: Elaborado pelo autor

4.4. AVC ISQUÊMICO

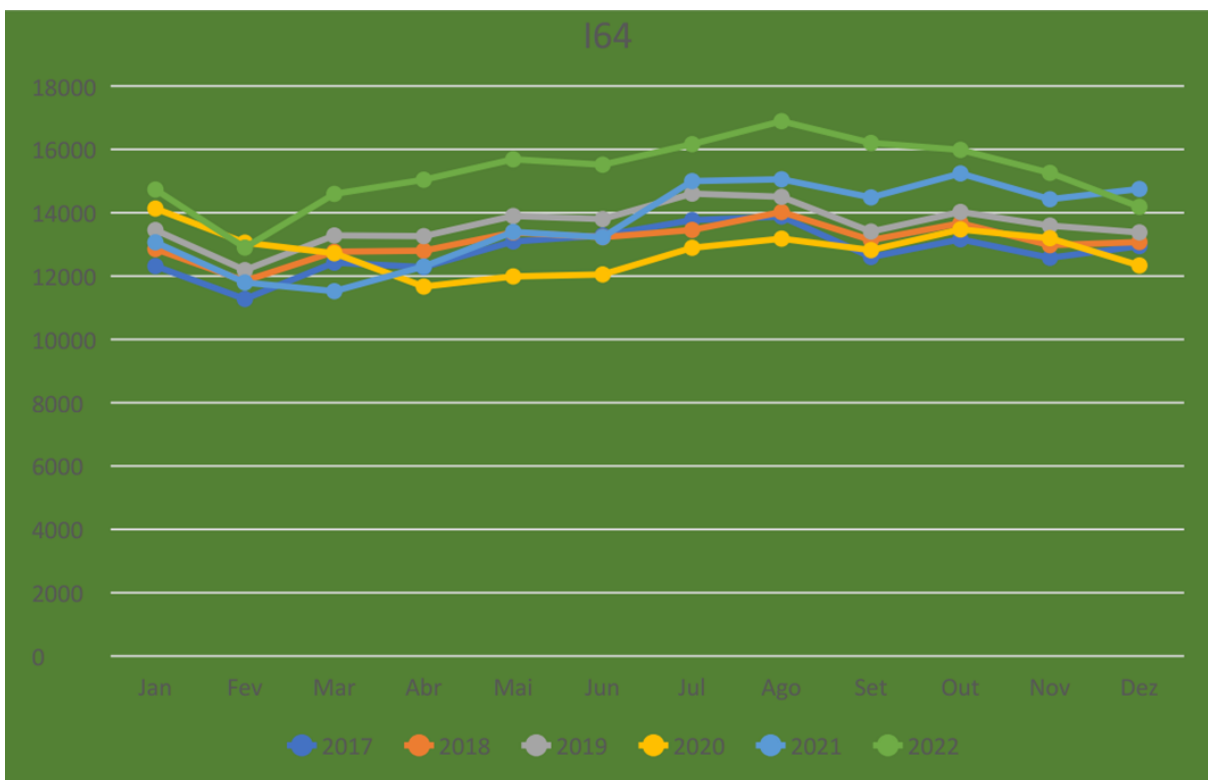
Quanto ao AVC isquêmico, considerando os dados do CID I63 e I64, conforme Figuras 44 e 45, notamos a presença da sazonalidade, como presente nas análises de HSA e AVCh. Considerando o ano de 2017, por exemplo, houve aumento de 27,64% de incidência de AVCi em julho em relação com fevereiro deste mesmo ano. Além disso, notamos que o único ano em que esse fenômeno não ocorreu foi em 2020, precisamente os meses de Lockdown no Brasil, podendo indicar que houve subdiagnóstico durante esse período.

Figura 44 - Número de admissões mensais com CID I63 no período de 2017 a 2022



Fonte: Elaborado pelo autor

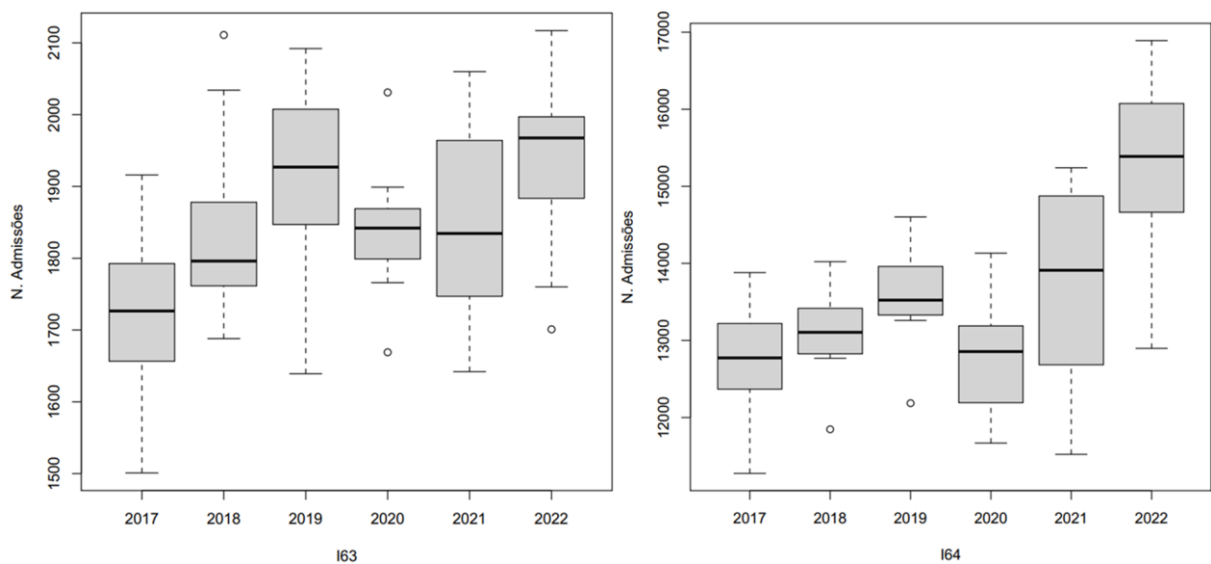
Figura 45 - Número de admissões mensais com CID I64 no período de 2017 a 2022



Fonte: Elaborado pelo autor

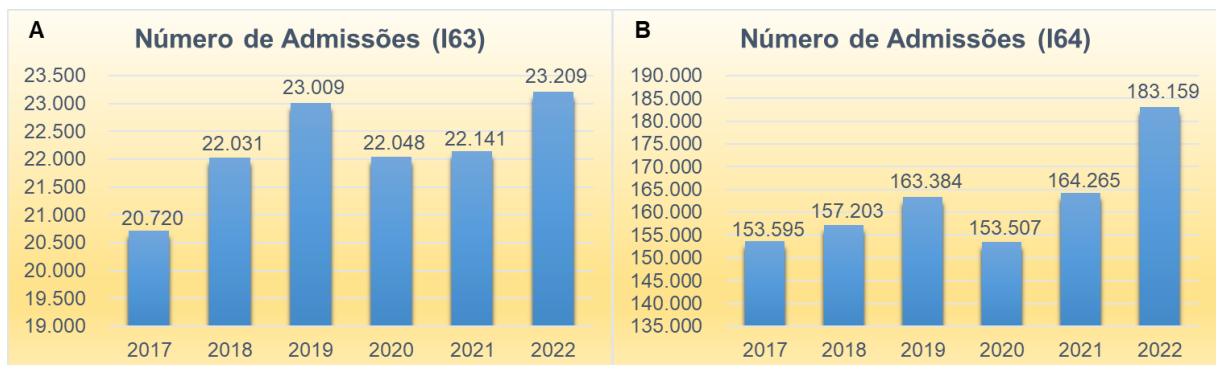
Já em relação ao número de admissões, incidência de AVCi, conforme Figuras 46 e 47, notamos que de 2017 a 2019, houve um contínuo aumento de admissões, seguido pelo ano de 2020 em que houve uma redução de 4,3% para I63 e 6,4% para I64. No entanto, ao longo do período analisado, houve um acréscimo significativo da incidência: 12,0% para I63 e 19,2% para I64, demonstrando uma tendência de aumento de incidência de AVCi na população brasileira.

Figura 46 - Boxplots de Números de Admissões mensais por AVCi. À esquerda, I63; à Direita I64



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 47 - Admissões por AVCi: A) CID I63; B) CID I64

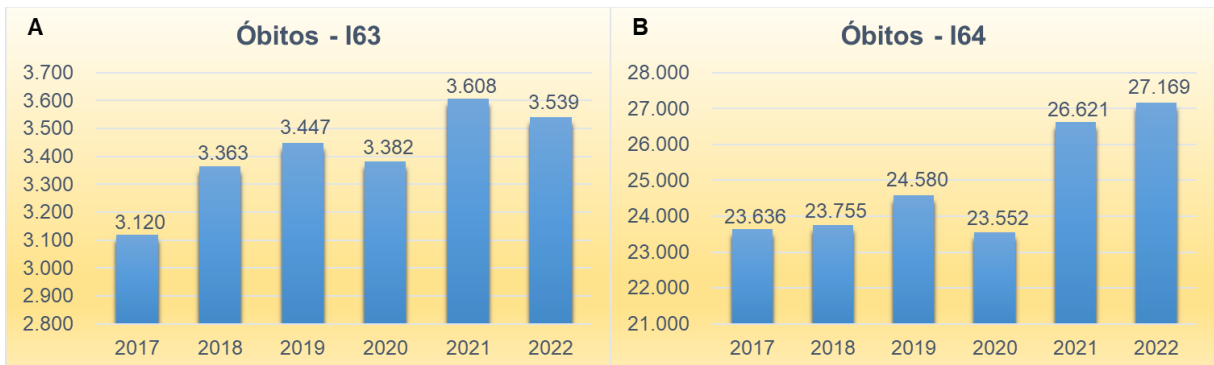


Fonte: Elaborado pelo autor

Quanto ao número de óbitos por AVCi (Figura 48), notamos aumento do número de óbitos ao longo do período de 2017 a 2022: 13,4% para I63; 14,9% para I64. No entanto, ao analisar a mortalidade (Figura 49), notamos que houve uma relativa estabilidade durante o

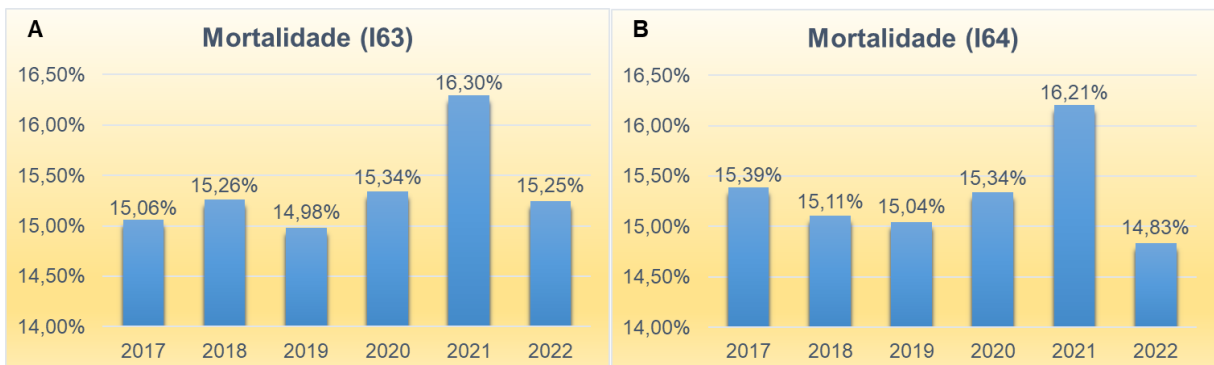
período, tanto para I63 quanto para I64, com exceção do ano de 2021, em que ambos CIDs demonstraram um aumento do percentual de óbitos das admissões, porém, sem grande significância, cerca de 5,4% para os dois CIDs. Um fator que pode explicar esse aumento da mortalidade em 2021, pode ter sido a segunda onda de COVID-19, que se iniciou com as admissões dos pacientes no final de 2020, e se estendeu pelo início de 2021, sendo a onda da pandemia mais letal no Brasil (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2022).

Figura 48 - Óbitos por AVCi: A) I63; B) I64



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 49 - Mortalidade por AVCi: A) I63; B) I64



Fonte: Elaborado pelo autor

Quanto à trombólise, considerando AVCi representados pelos CID I63 e I64, conforme discutido no capítulo 4.1, e analisando a Figura 50, percebe-se que houve um aumento do número de trombólise ano após ano, com exceção do ano de 2020, em que houve uma discreta queda. O mesmo vale ao analisar a porcentagem de AVCi submetidos à trombólise em cada ano. Apesar de uma porcentagem baixa de taxa de trombólise no âmbito nacional, os números demonstram persistente aumento ao longo do período. Isso pode ser atribuído a esforços de

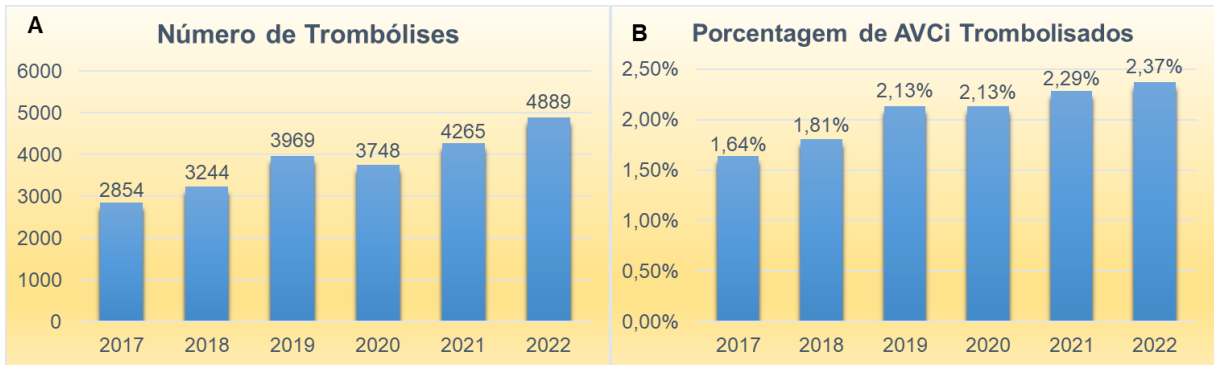
entidades como a Sociedade Brasileira de AVC, Rede Brasil AVC e iniciativa ANGELS no intuito de ampliar o acesso a trombólise pelo território nacional.

Não obstante, as baixas taxas ainda podem ser explicadas por conta do Brasil ser um país extremamente heterogêneo, com características socioeconômicas similares ao México, no qual foi realizado um estudo multicêntrico em 2010, que demonstrou que 0,5% dos AVCi admitidos foram trombolisados (CANTÚ-BRITO *et al.*, 2010). Este estudo foi realizado em centros especializados em AVC do sistema público de saúde, ou seja, possivelmente, a nível nacional, a porcentagem de AVCi trombolisado no México foi menor ainda. Há também a ressalva de que no sistema de saúde suplementar, responsável por cerca de 25% dos atendimentos médicos no país e constituído por convênios médicos, essas taxas de trombólises devem ser mais altas (IBGE PSA 2019, 2019). No entanto, não há levantamento de dados especificamente do sistema suplementar, o qual também é muito heterogêneo, com características diferentes a depender da localidade no país, rede de convênio, dentre outros fatores.

No Brasil, ainda não há estudos na literatura médica que analisaram trombólise a nível nacional como esta dissertação. Porém, um estudo recente em país subdesenvolvido foi realizado por Ye em 2022, o qual analisou dados de mais de 900 hospitais em 31 províncias da China, e foi encontrada uma taxa de trombólise para AVCi de 5,64%, e com menores índices para tromboectomia mecânica, 1,54% (YE *et al.*, 2022).

Já em país desenvolvido, foi estudo realizado na Holanda em 2009, demonstrou grande variabilidade das taxas de trombólise (5,7 - 21,7%), conforme a localização e recursos de cada centro, porém demonstra a grande diferença de um país desenvolvido em comparação a países subdesenvolvidos como Brasil, México e China (VAN WIJNGAARDEN *et al.*, 2009). Além disso, as taxas de trombólise subiu consideravelmente ao longo das 2 últimas 2 décadas, como demonstra o estudo Tcheco feito por Mikulik *et al.* em 2021, o qual demonstrou que as taxas de trombólise foram 1,3 em 2005 (IC 95% 1,1 - 1,4), 5,4 em 2009 (IC 95% 5,1 - 5,7), 13,6 em 2014 (CI 95% 13,1 to 14,0), 23,3 em 2017 (IC 95% 22,8 to 23,9), e 23,5% em 2018 (IC 95% 23,0 - 24,1%), com uma média nacional do tempo porta-agulha saindo de 60-70 minutos antes de 2012 e indo para 25 minutos em 2018, demonstrando uma colossal diferença do tratamento de AVCi entre estes países europeus e os países latino-americanos mencionados (MIKULIK *et al.*, 2022).

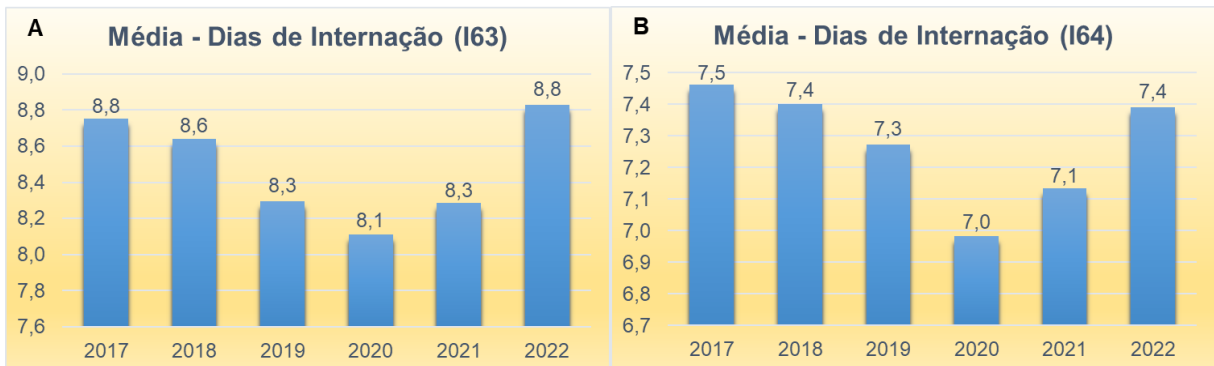
Figura 50 - Trombólise em AVCi. A) Número de Trombólise anualmente; B) Porcentagem das admissões de AVCi submetidas à trombólise.



Fonte: Elaborado pelo autor

Quanto à média de dias de internação de pacientes admitidos por AVCi (I63 e I64), visualiza-se, pela Figura 51, fenômeno similar ao notado com HSA e AVCh: uma redução do número da média de dias de internação no período pandêmico. Além disso, pode-se notar que a média de dias de Internação por I64 está muito aquém à média de dias de internação de AVCh e HSA. Tendo em vista que HSA e AVCh são doenças com maior mortalidade e maior tempo de internação do que AVCi, isso é mais um dado a favor de que a maioria ou quase totalidade dos casos de AVCi estão sendo notificados como I64 e não I63, como acima discutido no item 4.1.

Figura 51 - Média de Dias de Internação por Paciente: A) I63; B) I64



Fonte: Elaborado pelo autor

No que tange aos custos totais relacionados à AVCi, consoante com a Figura 52, houve um incremento em todos os anos do período investigado, 51,66% para I63 e 57,47% para I64. Considerando que houve um aumento da incidência de AVCi no período, mesmo avaliando os

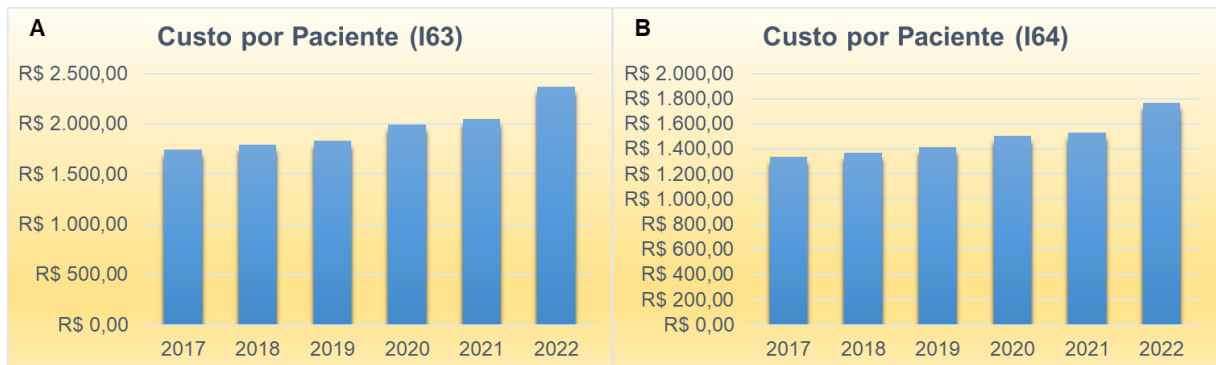
custos por paciente (Figura 53), nota-se um aumento expressivos dos custos: para I63, de R\$1.746,57 para R\$2.364,84 (aumento de 35,40%); para I64, de R\$1.339,33 para R\$1.768,59 (aumento de 32,05%)

Figura 52 - Custos Totais por AVCi: A) I63); B) I64



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 53 - Custos por Paciente relacionados a AVCi: A) I63; B) I64

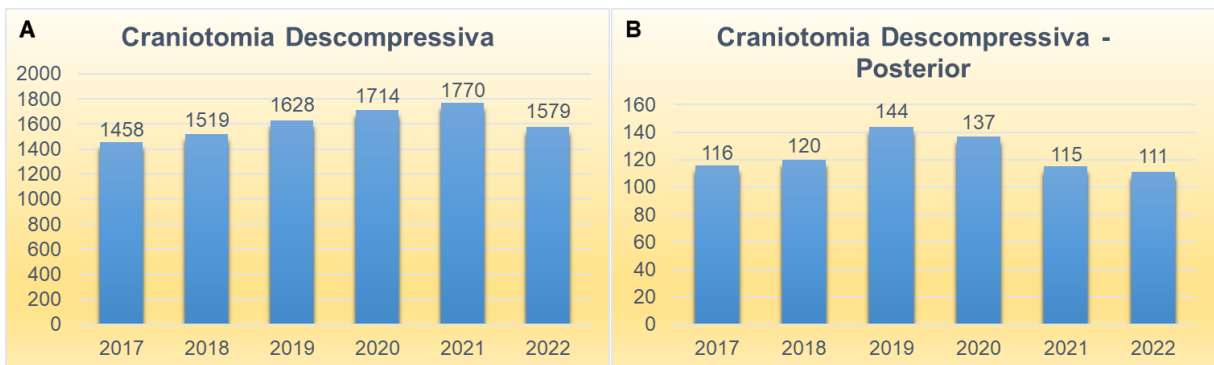


Fonte: Elaborado pelo autor

Agora, vamos analisar alguns procedimentos que podem se aplicar a diferentes tipos de AVC. É o caso da craniotomia descompressiva, a qual geralmente é mais indicada para AVCi's extensos, já que AVCi é mais comum do que AVCh e até 2023 só havia evidência comprovada de benefício para neurocirurgia em contexto de AVCi, como abordado na introdução. Conforme Figura 54 e Figura 55, notamos uma tendência de aumento de indicação desta cirurgia para os AVC's, o que pode estar relacionado com o aumento da incidência nos últimos anos. Uma observação é que só não houve aumento no ano de 2022, porém, pode ser algum atraso para faturar os procedimentos de novembro e dezembro, por exemplo, mesmo que a notificação das internações e óbitos já estava considerada completa quando a coleta dos dados foi realizada.

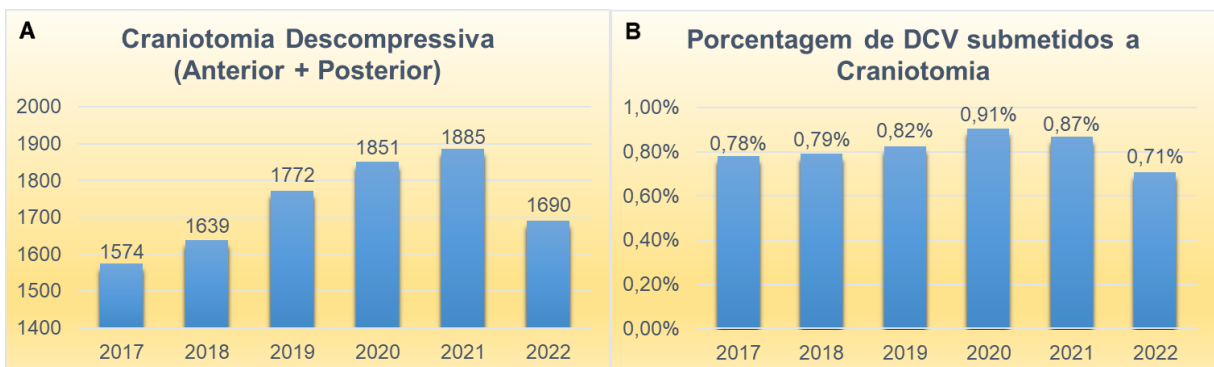
Quanto à percentagem dos AVC's que é submetida à craniotomia, conforme Figura 55B, visualiza-se que as taxas são muito baixas, mantendo inferior a 1,0% em todo período. Interessante que o percentual vinha em crescimento até 2020 (16,6%, de 0,78% para 0,91%), porém teve decréscimo após de 21,8% (de 0,91% para 0,71%). Uma hipótese pode ser a discutida no parágrafo acima, mas também podemos questionar se a pandemia desestruturou o sistema de saúde ao ponto de influenciar negativamente a realização de outros procedimentos, mesmo em caráter de urgência e a longo prazo.

Figura 54 - Craniotomia Descompressiva: A) Convencional; B) Posterior.



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 55 - Craniotomia Descompressiva: A) Total; B) Percentagem de Doenças Cerebrovasculares submetidas à craniotomia

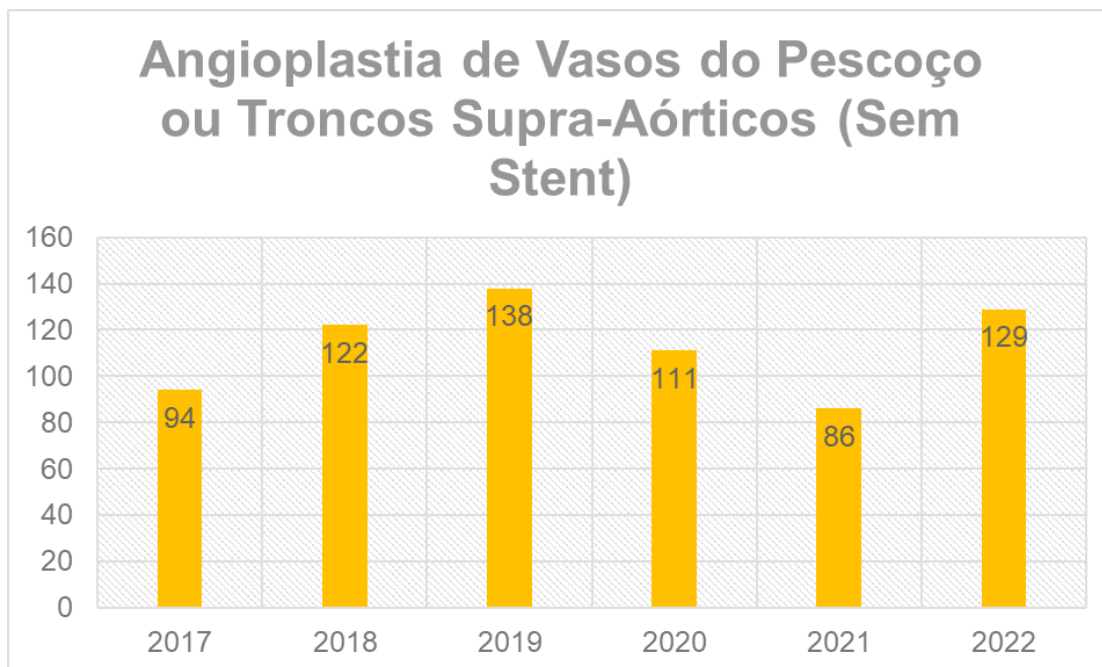


Fonte: Elaborado pelo autor

Quanto a outros procedimentos relacionados a DCV's, percebemos pelas Figuras 56 e 57 que Angioplastia de Vasos do Pescoço ou Troncos Supra-aórticas, tanto com quanto sem Stent, apresentou decréscimo de abordagens durante a pandemia, não tendo retornado ao patamar prévio da pandemia. Aquela sem colocação de Stent teve redução de 37,6% (138 em 2019 e 86 em 2021), mas chegou próximo ao patamar prévio em 2022 (129 procedimentos). Já

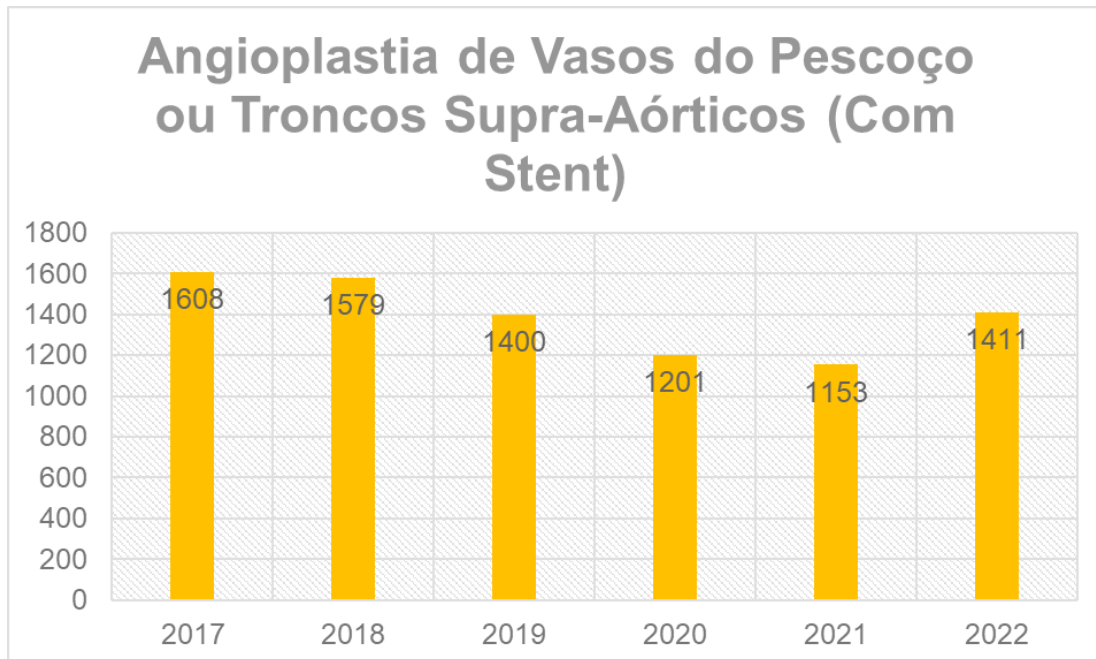
a com colocação de Stent, teve uma queda menos acentuada (21,4%, 1400 procedimentos em 2019; 1153, em 2021), porém está mais distante do patamar prévio, em 12,2% (1608 procedimentos em 2017; 1411, em 2022). Isso pode ser explicado pelo deslocamento de recursos financeiros e humanos para o combate à pandemia, e que o Sistema de Saúde ainda não se reestruturou e se recuperou totalmente do pandemônio pandêmico.

Figura 56 - Angioplastia de Vasos do Pescoço ou Troncos Supra-Aórticos (sem Stent)



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 57 - Angioplastia de Vasos do Pescoço ou Troncos Supra-Aórticos (Com Stent)

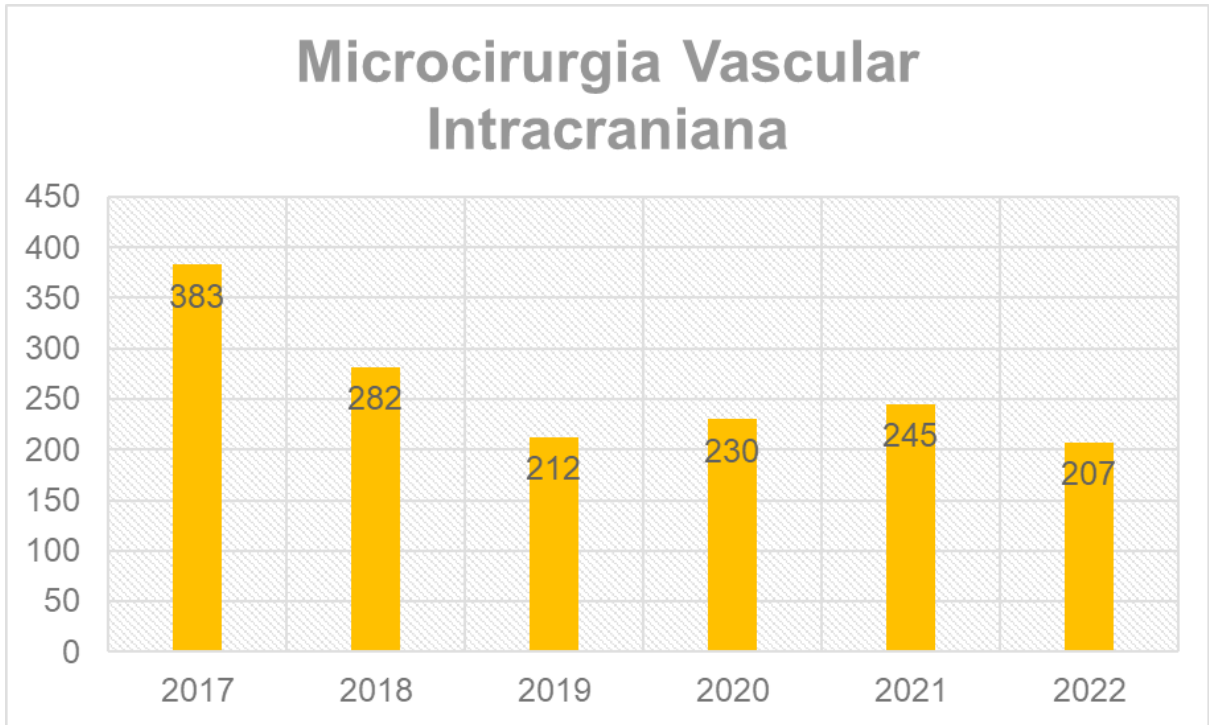


Fonte: Elaborado pelo autor

Uma queda maior pode ser notada em relação a Microcirurgia Vascular Intracraniana, representada na Figura 58, indo de 383 procedimentos em 2017 para 207 em 2022, representando uma queda de 45,9%, quase metade dos valores. No entanto, pode-se visualizar que neste caso, já vinha apresentando uma queda antes mesmo do período de Pandemia.

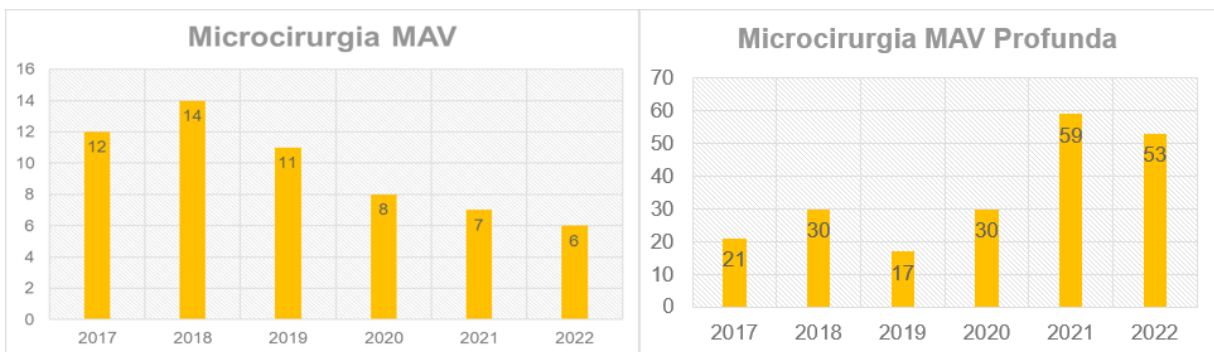
Algo parecido ocorreu com microcirurgia para tratar Malformação Arteriovenosa (MAV) (Figura 59A), reduzindo pela metade em 2022 os valores que tinha em 2017. Porém, tendência oposta foi visualizada no caso de microcirurgia para tratar MAV profunda (Figura 59B), com um aumento de quase 200% ao nível prévio da pandemia. Por serem dados conflitantes e com poucos procedimentos anualmente, no caso da Microcirurgia para tratar MAV's não se estabelece uma tendência clara, porém, se formos considerar apenas a abordagem de MAV's profundas, então há uma nítida tendência de aumento.

Figura 58 - Microcirurgia Vascular Intracraniana (2017 - 2022)



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 59 - Microcirurgia para Tratar: A) Malformação Arteriovenosa; B) Malformação Arteriovenosa Profunda



Fonte: Elaborado pelo autor

5 CONCLUSÃO

Neste grande estudo epidemiológico no Brasil, país populoso e de dimensões continentais, com extensa coleta e análise de dados, averiguamos dados epidemiológicos referentes às três DCV's (HSA, AVCh e AVCi) de usuários do SUS, sistema de saúde público brasileiro.

- Como objetivos gerais, analisamos a epidemiologia das doenças cerebrovasculares, na população brasileira usuária do SUS, no período entre 2017 e 2022, e obtivemos as seguintes conclusões:
 - Foram analisadas 1.282.435 internações, das quais HSA representou 4,7%, AVCh 8,8% e AVCi 86,5%. Essa porcentagem de AVCi elevada contabiliza também a recorrência de eventos de eventos isquêmicos e não somente primeiro evento. Além disso, neste estudo não são computadas mortes pré-hospitalares, pois a metodologia incluiu pacientes internados.
 - As três DCV's seguiram uma sazonalidade durante o período, com incidências maiores durante o inverno, e menores durante o verão do hemisfério sul, fenômeno conhecido na literatura de outros países e creditado a pressões arteriais mais elevadas durante estações mais frias.
 - A idade é um fator de risco não-modificável para as DCV's e a faixa etária de incidência para DCV's forma uma "pirâmide invertida", com a base constituída por idosos. Em contraponto, a população brasileira demonstrou um envelhecimento associado com baixa taxa de fecundidade, resultando em mudança da pirâmide etária, com estreitamento da faixa etária de jovens e alargamento da de idosos, de modo dinâmico – com tendência a intensificação do fenômeno. Essa conclusão é importante para planejamento de políticas públicas, pois indica que nas próximas décadas haverá uma maior incidência de DCV's na população brasileira.
 - Houve 211.092 óbitos por DCV's no período, resultando em uma mortalidade geral de 16,44%, ou seja, um índice de mortalidade geral elevado para doenças com alta incidência, demonstrando o vultoso impacto social que as DCV's engendram na sociedade.
 - O número de dias de internação total no período foi de 9.946.301 dias, denotando demasiada demanda por leitos de internação, o que propenderá a se intensificar com aumento da incidência.

- Os custos totais com as internações por DCV's no período foi de R\$2.516.930.076,46. Tais custos tendem a serem mais elevados conforme o decorrer dos anos, devido a uma conjunção de múltiplos fatores: aumento de incidência, envelhecimento populacional, processo inflacionário, surgimento de novos tratamentos e procedimentos.
- Também, investigamos o impacto da pandemia de COVID-19 na epidemiologia das DCV's:
 - Entre abril e junho de 2020, houve uma redução de internações por DCV's. Esse fenômeno não pode ser explicado pela sazonalidade, pois são meses que tendem a ter incidência maior que janeiro e fevereiro. Tal fenômeno pode ter ocorrido por subnotificação, por conta das medidas restritivas do lockdown em decorrência da pandemia.
 - Houve um aumento significativo de incidência das DCV's, em especial AVCh, após esse período com indícios de subnotificação. Esse fato pode ser explanado por conta de cancelamento de atendimentos ambulatoriais, nos quais havia controle de fatores de risco para DCV's (HAS, DM2, por exemplo), durante a pandemia.
 - Em relação à média de dias de internação, com a pandemia, notou-se que, comparando o ano de 2019 com 2020 e/ou 2021, para as três doenças houve uma redução desta média em cerca de 10%, o que pode indicar uma alta hospitalar mais acelerada dos pacientes, por necessidade de leitos devido à vasta demanda por conta dos internados por COVID-19.
- Já em relação aos objetivos específicos, descrevemos e analisamos a epidemiologia das DCV's nos usuários do SUS no período de 2017 a 2022, avaliando os seguintes parâmetros do DATASUS:
 - No que concerne à incidência, vista pela ótica de número de internações, no Brasil, a quase totalidade dos AVCi são notificados como I64 (AVC não especificado como isquêmico ou hemorrágico) e não I63 (Infarto Cerebral), pois a mortalidade, média de dias de internação e custos do CID I64 se assemelham aos dados pareados de I63 e se difere em demasia dos outros CID's avaliados. Isso ocorre possivelmente porque o termo "Infarto Cerebral" do CID I63 não está consolidado como uso entre

profissionais de saúde, tampouco entre leigos, para se referenciar a AVCi. Dessa forma, é incentivado realizar uma pesquisa, como survey, para comprovar tal hipótese, e se assim for, será necessário promover a conscientização dos profissionais de saúde quanto à correta notificação e a importância de assim fazê-la ou até mesmo mudar a nomenclatura do CID relacionada a I63 e I64, adaptando-a para a realidade linguística de nosso país.

- Atinente ao número de óbitos, especificamente para cada DCV, temos: HSA = 12.393 (5,87% do total de óbitos); AVCh = 28.927 (13,70%); AVCi = 169.772 (80,42%), demonstrando que AVCi é, em número absoluto de óbitos, a causa principal de óbitos entre as DCV's. Sem embargo, a DCV com maior percentual de mortalidade intra-hospitalar no período avaliado foi AVCh, como segue: HSA = 20,27%; AVCh = 25,37%, AVCi = 15,32%.
- A respeito da média de dias de internação, HSA foi a doença com maior duração da internação, sendo que o AVCh teve valor muito próximo: I60 = 10,0 dias; I61 = 9,7 dias; I62 = 9,9 dias; I63 = 8,5 dias; I64 = 7,3 dias.
- Em relação à faixa etária, as DCV's são mais preponderantes quanto maior a idade, já que entre 2017 e 2022 houve 245.449 admissões por DCV's na população com idade igual ou maior 80 anos, ao passo que na faixa etária com idade entre 40 e 50 anos, houve 112.716 internações, ou seja, 2,17 vezes a mais.
- Referente ao sexo, há preponderância no sexo masculino, inclusive com discreta tendência de aumento da diferença, de 52,1% (Masculino) frente a 47,9% (Feminino) em 2017 para 52,7% (Masculino) frente a 47,3% em 2022. Este fenômeno ocorre apesar de 51,1% da população brasileira ser feminina, frente a 48,9% masculina, sendo que a proporção é ainda maior na faixa etária de maior risco para AVC, acima de 80 anos, na qual a proporção de mulheres é maior que dois para cada homem. Tabagismo e atividades laborais com maior fator de risco para doenças cardiovasculares, como caminhoneiros, metalúrgicos, dentre outras que têm extremo predomínio masculino, podem ser fatores que expliquem tal fenômeno epidemiológico.
- Dos custos totais com as três DCV's no período (R\$2.516.930.076,46), R\$397.665.435,57 (15,7% do total) foram com HSA, R\$400.679.042,46 (15,91%) com AVCh e R\$1.718.585.598,43 (68,28%) com AVCi. Já os custos por cada internação foram: I60 = R\$6.504,82; I61 = R\$3.378,85; I62 = R\$4.013,44; I63 = R\$1.965,58; I64 = R\$1.494,04. Tais dados demonstram que os custos por

internação de HSA são mais que o triplo do que com AVCi e quase o dobro daquele com AVCh.

- Outrossim a respeito dos custos, foi notado acréscimo expressivo para AVCh e AVCi no período de 2017 a 2022: I60=14,8%; I61=54,06%; I62=52,10%. I63=51,66%; I64=57,45%. Apesar do aumento de incidência de AVCh e AVCi, o encarecimento da internação persiste ao considerar os custos por internações: I60 = 11,28%; I61 = 19,38%; I62 = 26,02%; I63 = 35,40%; I64 = 32,05%. Os custos podem ter múltiplos fatores influenciando, como surgimento de novas tecnologias que são mais caras, processo inflacionário, além do aumento por demanda por leitos, dispositivos e medicamentos durante a pandemia.
 - Sobre os procedimentos, detectamos uma predominância e com tendência de aumento da embolização de aneurismas em detrimento da redução de clipagens de aneurismas. 18,4% dos aneurismas rotos foram tratados: embolizações=13,5%; clipagem neurocirúrgica=4,9%, o que em porcentagens relativas representam 73,37% de embolização e 26,63% de clipagem dos casos de HSA.
 - No tocante da trombólise, percebeu-se que as taxas notificadas estão muito aquém de países desenvolvidos, que chegam próximo a 25% dos AVCi, mas com tendência crescente: foram realizadas 22.969 trombólises, partindo de 1,6% em 2017 para 2,3% de todos os AVCs isquêmicos em 2022. Essa porcentagem é compatível com dados de outros países subdesenvolvidos com sistema público de saúde, com extrema heterogeneidade socioeconômica e de distribuição de recursos financeiros e humanos quanto à saúde pública.
- Em outro objetivo secundário, analisamos tendências epidemiológicas nos períodos pré, intra e pós pandemia de COVID-19, nos seguintes parâmetros:
 - No que tange ao número de admissões, evidenciou-se um aumento durante o período avaliado. Mesmo com a redução de alguns fatores de risco modificáveis, como o tabagismo, o envelhecimento populacional, sendo a idade um fator não-modificável, influencia sobremaneira neste aumento. Além disso, durante abril a junho de 2020, há indícios de subnotificação das 3 entidades nosológicas, ao analisar as internações mês a mês de 2017 a 2022.
 - Acerca dos óbitos, também foi demonstrado um incremento, mais às custas do aumento da incidência per se, já que a porcentagem da mortalidade teve pequena ou praticamente nenhuma variação para as três doenças avaliadas. A pequena

variação encontrada esteve relacionada ao período pandêmico, podendo ser indicativo de interferência nos cuidados destas doenças durante a pandemia ou até mesmo ao aumento de quadros respiratórios em pacientes internados durante esse período.

- No que se refere à média de dias de internação, como visto em objetivos gerais, houve uma alta hospitalar mais precoce durante a pandemia, já que os gráficos demonstram que todas tiveram o nadir de seus valores no ano de 2020. Especificando a permanência em dias por CID's, temos: I60=9,6; I61=9,5; I62=9,5; I63=8,1; I64=7,0.
- No que concerne aos custos, como houve múltiplos fatores interferindo no encarecimento dos cuidados de saúde relacionados às DCV's é impossível isolar somente o fator pandêmico para cálculo. No entanto, como exposto, a pandemia provocou uma intensificação do processo inflacionário por choque de demanda-oferta. Além disso, vários medicamentos, como sedativos, e dispositivos de pacientes críticos tiveram aumento de preço, o que foi também transposto para os custos relacionados às DCV's.
- Outro efeito da pandemia foi a redução significativa de alguns procedimentos. Comparando números de 2019 com os de 2020, houve redução de 9,4% de embolizações, de 15,2% na clipagem de aneurismas e de 17,22% em angioplastias.

Estudos epidemiológicos como este são primordiais para planejamento de saúde pública e direcionamento de políticas. É de suma importância que grandes estudos epidemiológicos como este sejam realizados em outros países para averiguar o impacto que a pandemia e mudanças demográficas, em especial, o envelhecimento populacional e queda da taxa de fecundidade, exercem não só nas DCV's como em outras entidades nosológicas.

REFERÊNCIAS

- ALBERS, G. W. et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 8, p. 708–718, 22 fev. 2018. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1713973>. Acesso em: 27 maio 2023.
- ANDERSON, C. S. et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *The Lancet Neurology*, v. 7, n. 5, p. 391–399, 1 maio 2008. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(08\)70069-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(08)70069-3/fulltext). Acesso em: 01 abr. 2023.
- 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, 20 jun. 2013. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1214609>. Acesso em: 01 abr. 2023.
- AVAN, A. et al. Socioeconomic status and stroke incidence, prevalence, mortality, and worldwide burden: an ecological analysis from the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Medicine*, v. 17, n. 1, 24 out. 2019. Disponível em: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-019-1397-3>. Acesso em: 04 jun. 2023.
- BALL, L. M.; MR. DANIEL LEIGH; MS. PRACHI MISHRA. Understanding U.S. Inflation During the COVID Era. [s.l.] INTERNATIONAL MONETARY FUND, 2022.
- BJÖRN, H. Intracerebral Hemorrhage: Influence of Clinical Characteristics on Prognosis and Treatment Options. Doctoral Thesis. Department of Clinical Sciences, Lund University: Faculty of Medicine. 2017. Disponível em: https://lucris.lub.lu.se/ws/portalfiles/portal/19310074/Bj_rn_Hansen_thesis.pdf. Acesso em: 01 abr. 2023.
- BUTCHER, Isabel. Brasil tem 1,66 milhão de entregadores e motoristas de apps. *Mobile Time*. 14 abr. 2023. Disponível em: <https://www.mobiletime.com.br/noticias/12/04/2023/brasil-tem-166-milhao-de-entregadores-e-motoristas-de-aplicativos-diz-pesquisa/>. Acesso em: 16 jul. 2023.
- BUTCHER, K. S. et al. The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial. *Stroke*, v. 44, n. 3, p. 620–626, 1 mar. 2013. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.111.000188>. Acesso em: 01 abr. 2023.
- CABRAL, N. L. et al. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 80, n. 7, p. 755–761, 11 mar. 2009. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/80/7/755>. Acesso em: 04 jul. 2023.
- 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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27064414/>. Acesso em: 05 jul. 2023.

CABRAL, N. L. et al. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 80, n. 7, p. 755–761, 11 mar. 2009.

Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/80/7/755#T1>. Acesso em: 21 maio 2023.

CAMPBELL, B. C. V. et al. Ischaemic stroke. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 5, n. 1, 10 out. 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0118-8>. Acesso em: 01 abr. 2023.

CAMPBELL, B. C. V. et al. Extending thrombolysis to 4-5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet (London, England)*, v. 394, n. 10193, p. 139–147, 13 jul. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673619310530?via%3Dihub>. Acesso em: 02 jul. 2023.

CAMPBELL, B. C. V. et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 17, p. 1573–1582, 26 abr. 2018. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1716405>. Acesso em: 25 maio 2023.

CANTÚ-BRITO, C. et al. Acute care and one-year outcome of Mexican patients with first-ever acute ischemic stroke: the PREMIER study. *Revista De Neurologia*, v. 51, n. 11, p. 641–649, 1 dez. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21108226/>. Acesso em: 15 jul. 2023. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Smallpox. Disponível em: <https://www.cdc.gov/smallpox/>. Acesso em: 31 mar. 2023.

CHUNG, D. Y.; ABDALKADER, M.; NGUYEN, T. N. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurologic Clinics*, v. 39, n. 2, p. 419–442, maio 2021.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733861921000189?via%3Dihub>.

Acesso em: 01 abr. 2023.

CONNOLLY, E. S. et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, v. 43, n. 6, p. 1711–1737, jun. 2012.

Disponível em: <doi:10.1161/STR.0b013e3182587839>

Acesso em: 02 jul. 2023.

CONTROLADORIA GERAL DA UNIÃO. Saúde - Portal da transparência. Disponível em: <https://portaldatransparencia.gov.br/funcoes/10-saude?ano=2022>. Acesso em 23 jul. 2023.

COTRIM JUNIOR, D. F.; CABRAL, L. M. DA S. Crescimento dos leitos de UTI no país durante a pandemia de Covid-19: desigualdades entre o público x privado e iniquidades regionais. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 30, n. 3, 2020. Disponível em:

<https://scielosp.org/article/physis/2020.v30n3/e300317/>. Acesso em: 14 jul. 2023.

DALY, S. R. et al. The relationship between COVID-19 infection and intracranial hemorrhage: A systematic review. *Brain Hemorrhages*, v. 2, n. 4, p. 141–150, 1 dez. 2021.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8582085/>. Acesso em: 13 jul. 2023.

DEMARTINO, J. K. et al. Direct health care costs associated with COVID-19 in the United States. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 28, n. 9, p. 936–947, set. 2022. Disponível em: <https://www.jmcp.org/doi/full/10.18553/jmcp.2022.22050>. Acesso em: 22 out. 2023.

DODEL, R. et al. Cost of Illness in Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, v. 41, n. 12, p. 2918–2923, dez. 2010. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.110.586826>. Acesso em: 03 jul. 2023.

ENGLISH, S. W. Long-Term Outcome and Economic Burden of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Are we Only Seeing the Tip of the Iceberg? *Neurocritical Care*, 20 mar. 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-020-00943-1>. Acesso em: 03 jul. 2023.

FEIGIN, V. L. et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet Neurology*, v. 8, n. 4, p. 355–369, abr. 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442209700250?via%3Dihub>. Acesso em: 21 maio 2023.

FERNÁNDEZ-DE THOMAS, R. J.; DE JESUS, O. **Craniotomy**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560922/>>. Acesso em: 22 out. 2023.

FERNANDO, S. M. et al. Outcomes and Costs of Patients Admitted to the ICU Due to Spontaneous Intracranial Hemorrhage. *Critical Care Medicine*, v. 46, n. 5, p. e395–e403, maio 2018. Disponível em: https://journals.lww.com/ccmjournals/Abstract/2018/05000/Outcomes_and_Costs_of_Patients_Admittted_to_the_ICU.42.aspx. Acesso em: 03 jul. 2023.

FIROUZABADI, N. et al. Update on the effectiveness of COVID-19 vaccines on different variants of SARS-CoV-2. *International Immunopharmacology*, p. 109968, 2 mar. 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576923002898>. Acesso em 21 jul. 2023

GHANNAM, M. et al. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *Journal of Neurology*, v. 267, n. 11, p. 3135–3153, 19 jun. 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-020-09990-2>. Acesso em 6 abr. 2023.

GONÇALVES, B. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Multicenter Study in a Middle-Income Country. 2 nov. 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-022-01629-6>. Acesso em: 05 jul. 2023.

GOYAL, M. et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*, v. 387, n. 10029, p. 1723–1731, abr. 2016. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00163-X/](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00163-X/). Acesso em: 26 jun. 2023.

HACKE, W. et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, v. 359, n. 13, p. 1317–1329, 25 set. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18815396/>. Acesso em: 02 jul. 2023.

HANLEY, D. F. et al. 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. *The Lancet*, v. 393, n. 10175, p. 1021–1032, 9 mar. 2019. Disponível em: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(19\)30195-3/](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(19)30195-3/). Acesso em: 15 jul. 2023

Hemorragia Subaracnóidea Espontânea | dos Sintomas ao Diagnóstico e Tratamento | MedicinaNET. Disponível em: https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/103/hemorragia_subaracnoidea_espontanea.htm. Acesso: 04 jun. 2023.

HOUAISS, A. Dicionário eletrônico Houaiss da língua portuguesa. Versão 3.0. São Paulo: Objetiva, 2009. Acesso em: 30 mar. 2023.

HU, B. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, v. 19, n. 19, p. 1–14, 6 out. 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7>. Acesso em 21 jul. 2023

IBGE PNS 2019. Sete em cada dez pessoas que procuram o mesmo serviço de saúde vão à rede pública. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/28793-pns-2019-sete-em-cada-dez-pessoas-que-procuram-o-mesmo-servico-de-saude-va-o-a-rede-publica>>. Acesso em: 23 jul. 2023.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. PNAD Contínua. Disponível em: <https://painel.ibge.gov.br/pnadc/>. Acesso em: 12 jul. 2023.

IBIAPINA, F. et al. Stroke profile and care during the COVID-19 pandemic: What changed and what did not? A prospective cohort from Joinville, Brazil. v. 14, 16 fev. 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2023.1122875/full>. Acesso em: 06 jul. 2023.

Instituto Nacional do Câncer – INCA. Prevalência do tabagismo. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-do-tabagismo/prevalencia-do-tabagismo>>. Acesso em: 17 jul. 2023

Inflação | IBGE. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/explica/inflacao.php>. Acesso em: 12 jul. 2023.

JOHN HOPKINS UNIVERSITY. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 15 jul. 2023.

JOVIN, T. G. et al. Trial of Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 15, p. 1373–1384, 13 out. 2022. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2207576>. Acesso em: 30 maio 2023.

KLEINDORFER, D. et al. Patients Living in Impoverished Areas Have More Severe Ischemic Strokes. *Stroke*, v. 43, n. 8, p. 2055–2059, ago. 2012. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.111.649608>. Acesso em: 04 jun. 2023.

KRISHNAMURTHI, R. V. et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet Global Health*, v. 1, n. 5, p. e259–e281, nov. 2013. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(13\)70089-5/](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(13)70089-5/). Acesso em: 01 abr. 2023.

KURTZ, P. et al. Systemic Severity and Organ Dysfunction in Subarachnoid Hemorrhage: A Large Retrospective Multicenter Cohort Study. v. 35, n. 1, p. 56–61, 4 nov. 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-020-01139-3>. Acesso em: 04 jun. 2023.

LANGEZAAL, L. C. M. et al. Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 20, p. 1910–1920, 20 maio 2021. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2030297>. Acesso em: 30 maio 2023.

LIU, J. et al. Efficacy of nimodipine in the treatment of subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 80, n. 07, p. 663–670, jul. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/Tfhd3q9wKcprz3nCn8cRmrG>. Acesso em: 22 out. 2023

LIU, X. et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, v. 19, n. 2, p. 115–122, fev. 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(19\)30395-3/](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(19)30395-3/). Acesso em: 28 maio 2023.

LUO, X. et al. Clinical manifestations of COVID-19: An overview of 102 systematic reviews with evidence mapping. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 31 jul. 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jebm.12483>. Acesso em: 21 jul. 2023

MA, L. et al. The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial. 1 maio 2023. Disponível em: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(23\)00806-1/](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(23)00806-1/). Acesso em: 17 jul. 2023

MARTINS, S. C. O. et al. Manual de Rotinas para Atenção ao AVC. Brasília –DF. Editora do Ministério da Saúde. 2013. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_rotinas_para_atencao_avc.pdf. Acesso em: 02 jul. 2023.

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, 11 jun. 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2000120>. Acesso em: 27 maio 2023.

MATHEWS, S.; DE JESUS, O. Thrombectomy. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562154/>. Acesso em: 01 jun. 2023.

MATSUMOTO, C. et al. Long COVID and hypertension-related disorders: a report from the Japanese Society of Hypertension Project Team on COVID-19. *Hypertension Research*, v. 46, n. 3, p. 601–619, 1 mar. 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41440-022-01145-2>. Acesso em: 26 maio 2023.

MENDELOW, A.D. et al. 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. *The Lancet*, v. 365, n. 9457, p. 387–397, 29 jan. 2005. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)17826-X/](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)17826-X/). Acesso em: 01 abr. 2023.

MENDELOW, A.D. et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *The Lancet*, v. 382, n. 9890, p. 397–408, 3 ago. 2013. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60986-1](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60986-1). Acesso em: 01 abr. 2023.

MIKULIK, R. et al. Stroke 20 20: Implementation goals for intravenous thrombolysis. *European Stroke Journal*, v. 6, n. 2, p. 151–159, 12 abr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8370063/>. Acesso em: 16 jul. 2023.

MINELLI, C.; FU FEN, L.; CAMARA MINELLI, D. P. Stroke Incidence, Prognosis, 30-Day, and 1-Year Case Fatality Rates in Matão, Brazil. *Stroke*, v. 38, n. 11, p. 2906–2911, nov. 2007. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/strokeaha.107.484139>. Acesso em: 04 jul. 2023.

MINELLI, C. et al. Trends in the Incidence and Mortality of Stroke in Matão, Brazil: The Matão Preventing Stroke (MAPS) Study. *Neuroepidemiology*, v. 54, n. 1, p. 75–82, 4 out. 2019. Disponível em: <https://karger.com/ned/article-abstract/54/1/75/211220/Trends-in-the-Incidence-and-Mortality-of-Stroke-in>. Acesso em: 22 out. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vigitel Brasil 2006-2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de morbidade referida e autoavaliação de saúde nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal entre 2006 e 2021 : morbidade referida e autoavaliação de saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2006-2021-vigilancia-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas-por-inquerito-telefonico.pdf>. Acesso em: 18 jul. 2023

MODI, S. et al. Cost of hospitalization for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the United States. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, v. 182, p. 167–170, jul. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303846719301581>. Acesso em: 02 jul. 2023.

- Modified Fisher Grading Scale for SAH. Disponível em: <https://pbrainmd.wordpress.com/2015/03/24/modified-fisher-grading-scale-for-sah/>. Acesso em: 15 jul. 2023.
- NAÇÕES UNIDAS. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/177207-preços-de-alimentos-batem-recordes-com-guerra-na-ucrânia>. Acesso em: 12 jul. 2023.
- NGUYEN, T. N. et al. Global Impact of the COVID-19 Pandemic on Stroke Volumes and Cerebrovascular Events: A 1-Year Follow-up. *Neurology*, v. 100, n. 4, p. e408–e421, 24 jan. 2023. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/100/4/e408>. Acesso em: 06 jul. 2023.
- NOGUEIRA, R. G. et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 1, p. 11–21, 4 jan. 2018. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1706442>. Acesso em: 27 maio 2023.
- OSGOOD, M. L. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Review of the Pathophysiology and Management Strategies. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, v. 21, n. 9, 26 jul. 2021. Disponível em: <http://doi:10.1007/s11910-021-01136-9>. Acesso em: 31 mar. 2023.
- PAPAGRIGORAKIS, M. J. et al. DNA examination of ancient dental pulp incriminates typhoid fever as a probable cause of the Plague of Athens. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 10, n. 3, p. 206–214, maio 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16412683/>. Acesso em: 30 mar. 2023.
- PERRY, R. D.; FETHERSTON, J. D. *Yersinia pestis*--etiologic agent of plague. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 10, n. 1, p. 35–66, jan. 1997. Disponível em: <https://doi:10.1128/cmr.10.1.35>. Acesso em: 31 mar. 2023.
- PRENTICE, M. B.; RAHALISON, L. Plague. *The Lancet*, v. 369, n. 9568, p. 1196–1207, abr. 2007. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)60566-2/](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)60566-2/). Acesso em 30 mar. 2023.
- PONTES-NETO, O. M. et al. Stroke Awareness in Brazil. *Stroke*, v. 39, n. 2, p. 292–296, fev. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18162624/>. Acesso em: 02 jul. 2023.
- QI, X.; KEITH, K. A.; HUANG, J. H. COVID-19 and stroke: A review. *Brain Hemorrhages*, nov. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589238X20300620?via%3Dihub>. Acesso em: 06 abr. 2023.
- QURESHI, A. I. et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *The New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 11, p. 1033–1043, 15 set. 2016. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1603460>. Acesso em: 01 abr. 2023.
- RATCLIFF, J. J. et al. Early Minimally Invasive Removal of Intracerebral Hemorrhage (ENRICH): Study protocol for a multi-centered two-arm randomized adaptive trial. *Frontiers in Neurology*, v. 14, 16 mar. 2023. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2023.1126958/>> Acesso em: 27 jun. 2023.

REKHA, M. S. et al. Covid 19: A Comprehensive Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, v. 72, n. 1, 15 jan. 2022.

Disponível em: <https://globalresearchonline.net/journalcontents/v72-1/19.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2023.

RENÚ, A. et al. Effect of Intra-arterial Alteplase vs Placebo Following Successful Thrombectomy on Functional Outcomes in Patients With Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke: The CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, v. 327, n. 9, p. 826–835, 1 mar. 2022. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2789098>. Acesso em: 01 jun. 2023.

RESTREPO, B. J. Obesity Prevalence Among U.S. Adults During the COVID-19 Pandemic. *American Journal of Preventive Medicine*, abr. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749379722000952?via%3Dihub>. Acesso em: 25 maio 2023.

RHA, J.-H.; SAVER, J. L. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome. *Stroke*, v. 38, n. 3, p. 967–973, mar. 2007. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.str.0000258112.14918.24>. Acesso em: 26 maio 2023.

RUMALLA, K. et al. Subarachnoid Hemorrhage and Readmissions: National Rates, Causes, Risk Factors, and Outcomes in 16,001 Hospitalized Patients. *World Neurosurgery*, v. 110, p. e100–e111, fev. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S187887501731817X?via%3Dihub>. Acesso em: 02 jul. 2023.

SAFANELLI, J. et al. The cost of stroke in a public hospital in Brazil: a one-year prospective study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 77, n. 6, p. 404–411, jun. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/rV4GkLqxMh9ybhCrh8T9kDg/?lang=en>. Acesso em: 05 jul. 2023.

SALMEN, W. Geisslerlieder. *The New Grove Dictionary of Music and Musicians*, ed. Stanley Sadie. Vol 20. London, Macmillan Publishers Ltd. 1980. ISBN 1-56159-147-2

SARMENTO, R. M.; ROSA, R. DOS S. Internações hospitalares para tratamento de aneurismas cerebrais rotos e não rotos no Sistema Único de Saúde do Brasil, 2009-2018: um estudo descritivo. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 31, 3 out. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/jFkqTSvTXgCxx4MXPKLwMTd/?lang=pt>. Acesso em: 05 jul 2023.

SEULE, M. et al. Outcome, Return to Work and Health-Related Costs After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, v. 33, n. 1, p. 49–57, 9 jan. 2020. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/str.0b013e3182587839>. Acesso em: 02 jul. 2023.

SHAH, R. S.; COLE, J. W. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, v. 8, n. 7, p. 917–932, jul. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2928253/>. Acesso em: 17 jul. 2023

SHAPIRO, S. D. et al. Stereotactic IntraCerebral Underwater Blood Aspiration (SCUBA) Improves Survival Following Intracerebral Hemorrhage as Compared with Predicted Mortality. *World Neurosurgery*, v. 161, p. e289–e294, maio 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875022001371>. Acesso em: 17 jul. 2023

SMITH, W. S. et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, v. 39, n. 4, p. 1205–1212, abr. 2008. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.107.497115>. Acesso em: 02 jun. 2023.

TANISAKA, L. S. et al. Stroke Hospital Admissions during the COVID-19 Outbreak in São Paulo, Brazil. *Cerebrovascular Diseases*, v. 51, n. 5, p. 686–689, 17 fev. 2022. Disponível em: <https://karger.com/ced/article/51/5/686/827656/Stroke-Hospital-Admissions-during-the-COVID-19>. Acesso em: 06 jul. 2023

TAO, C. et al. Trial of Endovascular Treatment of Acute Basilar-Artery Occlusion. *New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 15, p. 1361–1372, 13 out. 2022. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206317>. Acesso em: 30 maio 2023.

TEREZA, D. M. et al. Stroke epidemiology in southern Brazil: Investigating the relationship between stroke severity, hospitalization costs, and health-related quality of life. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 94, 13 jun. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aabc/a/tZybzdrnVQL8zCPfQydPy5z>. Acesso em: 21 maio 2023.

THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, v. 333, n. 24, p. 1581–1588, 14 dez. 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7477192/>. Acesso em : 02 jul. 2023.

The Penumbra Pivotal Stroke Trial. *Stroke*, v. 40, n. 8, p. 2761–2768, ago. 2009. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/strokeaha.108.544957>. Acesso em: 20 jun. 2023.

TUCHSEN, F. Stroke among male professional drivers in Denmark, 1994-2003. *Occupational and Environmental Medicine*, v. 63, n. 7, p. 456–460, 30 maio 2006. Disponível em: <https://oem.bmj.com/content/63/7/456>. Acesso em: 04 jun. 2023.

TUCÍDIDES, História da Guerra do Peloponeso, Livro II, Cap 48-54. Atenas. 430-400 a.C. ISBN: 85-230-0204-9. Disponível em: https://funag.gov.br/loja/download/0041-historia_da_guerra_do_peloponeso.pdf. Acesso em: 30 mar. 2023.

VAHEDI, K. et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet Neurology*, v. 6, n. 3, p. 215–222, mar. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17303527/>. Acesso em 17 jul. 2023.

VAN WIJNGAARDEN, J. D. H. et al. Hospital Rates of Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, v. 40, n. 10, p. 3390–3392, out. 2009. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/strokeaha.109.559492>. Acesso em: 15 jul. 2023.

VIEIRA, L. G. D. R. et al. The cost of stroke in private hospitals in Brazil: a one-year prospective study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 77, n. 6, p. 393–403, jun. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/4JmvfY4DqZgMvZsLPmBZM6s/?lang=en>. Acesso em: 05 jul. 2023.

WANG, S. et al. Epidemiology of intracerebral hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, v. 13, 16 set. 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.915813/full>. Acesso em: 01 abr. 2023.

WFP and FAO. 2022. Hunger Hotspots. FAO-WFP early warnings on acute food insecurity: February to May 2022 Outlook. Rome. Disponível em: <https://doi.org/10.4060/cb8376en>

What is a Subarachnoid Haemorrhage - Head2Head. Disponível em: <https://www.ouh.nhs.uk/head2head/subarachnoid-haemorrhage.aspx>. Acesso em: 04 jun. 2023.

XU, B. et al. Association between winter season and risk of death from cardiovascular diseases: a study in more than half a million inpatients in Beijing, China. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 13, n. 1, 30 out. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3840603/>. Acesso em: 21 maio 2023.

YE, Q. et al. Rates of intravenous thrombolysis and endovascular therapy for acute ischaemic stroke in China between 2019 and 2020. v. 21, p. 100406–100406, 1 abr. 2022. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065\(22\)00021-9](https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065(22)00021-9). Acesso em: 16 jul. 2023.

YEN, C.-C. et al. Effects of heavy metals in acute ischemic stroke patients: A cross-sectional study. *Medicine*, v. 101, n. 9, p. e28973, 4 mar. 2022. Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2022/03040/Effects_of_heavy_metals_in_acute_ischemic_stroke.32.aspx. Acesso em: 04 jun. 2023.

YOON, S. et al. Nationwide Analysis of Cost Variation for Treatment of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, v. 50, n. 1, p. 199–203, jan. 2019. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.118.023079>. Acesso em: 02 jul. 2023.

ZILLE, M. et al. Novel targets, treatments, and advanced models for intracerebral haemorrhage. *eBioMedicine*, v. 76, p. 103880, fev. 2022. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(22\)00064-0/](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(22)00064-0/). Acesso em: 01 abr. 2023.

ZIU, E.; KHAN SUHEB, M. Z.; MESFIN, F. B. Subarachnoid Hemorrhage. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441958/#>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

ZUIN, M. et al. Increased risk of acute myocardial infarction after COVID-19 recovery: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, v. 372, p. 138–143, 1 fev. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9755219/>. Acesso em: 11 jul. 2023.