

ISABELA CÓSTOLA WINDLIN

**Glibenclamida na hemorragia subaracnóidea aneurismática:
impactos na performance cognitiva, na qualidade de vida
e no estado emocional**

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

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Eberval Gadelha
Figueiredo

São Paulo

2021

ISABELA CÓSTOLA WINDLIN

**Glibenclamida na hemorragia subaracnóidea aneurismática:
impactos na performance cognitiva, na qualidade de vida
e no estado emocional**

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

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Eberval Gadelha
Figueiredo

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Windlin, Isabela Cóstola

Glibenclamida na hemorragia subaracnóidea
aneurismática : impactos na performance cognitiva,
na qualidade de vida e no estado emocional /
Isabela Cóstola Windlin. -- São Paulo, 2021.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientador: Eberval Gadelha Figueiredo.

Descritores: 1.Hemorragia subaracnóidea
2.Aneurisma intracraniano 3.Glibureto 4.Ensaio
clínicos 5.Cognição 6.Ansiedade 7.Depressão
8.Transtornos de estresse pós-traumático 9.Qualidade
de vida

USP/FM/DBD-371/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

*Ao Gabriel, por me apoiar e inspirar,
por me incentivar e por nunca deixar faltar amor.
Você é a minha melhor parte. Te amo.*

Agradecimentos

Aos meus pais, por sempre incentivarem os meus sonhos. Vocês me ensinaram desde pequenininha sobre o valor de aprender e de ensinar. Esta conquista é de vocês também.

Ao meu irmão, que sempre foi o meu melhor exemplo.

À vó Dirce, que me ensina diariamente que amorosidade e bondade também são títulos que queremos ter no currículo da vida. Aos avós Dirceu, Chico e Ignez, que não estão mais aqui, mas cujas lembranças são legados que carrego no meu coração.

Ao professor Eberval, que me deu a oportunidade de voltar para a academia depois de tanto tempo longe. Agradeço também por todo conhecimento compartilhado e confiança no meu trabalho.

Ao Bruno, por ter dividido um trabalho tão extenso e desafiador comigo, além de ter tido tanta paciência para me introduzir no HC.

Às minhas amigas, que acompanharam meus momentos de estresse, mas nunca me deixaram desistir, especialmente às meninas do nove (Anastácia, France, Letícia, Andréia e Mariana).

Ao Élcio, por me deixar falar durante várias sessões sobre todos os sonhos, medos, desejos e angústias que envolviam a experiência de estar fazendo mestrado.

À Suely, Reiko e Thaís, por todo suporte técnico e burocrático, além de tanta paciência comigo, para que o mestrado pudesse acontecer.

Ao Chilli, que fazia questão de deitar pertinho dos meus pés toda vez que eu sentava pra escrever.

Normalização

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

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

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

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

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas	viii
Lista de Quadros	ix
Lista de Tabelas e Gráfico	x
Resumo	xi
Abstract.....	xii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	7
3 OBJETIVOS.....	9
3.1 Objetivo primário	10
3.2 Objetivos secundários	10
4 METODOLOGIA.....	11
4.1 Desenho do estudo	12
4.2 População	12
4.3 Critérios de inclusão	13
4.4 Critérios de Exclusão	13
4.5 Randomização e Intervenção	13
4.6 Dados Clínicos e Sociodemográficos.....	14
4.7 Avaliação em retorno de seis meses.....	17
4.8 Instrumentos.....	17
4.9 Segurança	20
4.10 Análise Estatística	21
5 RESULTADOS	22
5.1 Distribuição longitudinal da amostra	23
5.2 Distribuição de óbitos, perdas e exclusões.....	25
5.3 Dados sociodemográficos	26
5.4 Dados clínicos	28
5.5 Comprometimento neurocognitivo	32
5.6 Qualidade de vida.....	34

5.7 Sintomas emocionais.....	35
6 DISCUSSÃO.....	38
6.1 Distribuição da amostra.....	39
6.2 Efeitos da glibenclamida a longo prazo	41
6.3 Desempenho cognitivo.....	42
6.4 Qualidade de vida e aspectos emocionais	43
6.5 Limitações do estudo.....	45
7 CONCLUSÃO	47
8 REFERÊNCIAS.....	49
9 ANEXOS.....	61
Anexo 1- Questionário Sociodemográfico	62
Anexo 2- Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....	63
Anexo 3- Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)	64
Anexo 4- Instrumento para Rastreamento de Sintomas de Estresse Pós-Traumático (SPTSS).....	67
Anexo 5- Medical Outcomes Short-form Health Survey (SF-36).....	68
Anexo 6- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	72

Listas

ABREVIATURAS E SIGLAS

AVCi	Acidente vascular cerebral isquêmico
CD	Craniectomia descompressiva
CTP	Tomografia computadorizada por perfusão
DNIT	Déficit neurológico isquêmico tardio
DTC	Doppler transcraniano
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HH	<i>Hunt & Hess</i>
HSA	Hemorragia subaracnóide
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
mFS	Escala modificada de Fisher
mRS	Escala modificada de Rankin
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
RM	Ressonância magnética
SF-36	Questionário <i>Short Form Health Survey 36</i>
SPTSS	<i>Screen for Posttraumatic Stress Symptoms</i>
SNC	Sistema nervoso central
TCE	Traumatismo Crânio-Encefálico
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
WFNS	<i>World Federation of Neurological Surgeons</i>

QUADROS

Quadro 1 -	Escala de Hunt & Hess.....	15
Quadro 2 -	Escala de Graduação da World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS).....	15
Quadro 3 -	Escala Modificada de Fisher	15
Quadro 4 -	Escala Modificada de Rankin.....	16

TABELAS E GRÁFICO

Tabela 1 -	Distribuição de óbitos, perdas e exclusões em relação à amostra inicial.....	25
Tabela 2 -	Caracterização sociodemográfica.....	27
Tabela 3 -	Dados clínicos obtidos em internação referentes aos pacientes avaliados após 6m	29
Tabela 4 -	Tipo de procedimento neurocirúrgico realizado	30
Tabela 5 -	Presença de vasoespasmó clínico nos pacientes avaliados após 6m.....	30
Tabela 6 -	Dados da escala modificada de Rankin.....	31
Tabela 7 -	Resultados do Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	32
Tabela 8 -	Resultado do Modelo de Regressão Linear controlando por escolaridade.....	33
Tabela 9 -	Pontuações referentes aos domínios do questionário SF-36	34
Tabela 10 -	Resultados da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão	35
Tabela 11 -	Resultados do Instrumento de Rastreamento para Sintomas de Estresse Pós-Traumático (SPTSS)	36
Gráfico 1 -	Distribuição dos pacientes recrutados e avaliados após seis meses	24

RESUMO

Windlin IC. *Glibenclamida na hemorragia subaracnóidea aneurismática: impactos na performance cognitiva, na qualidade de vida e no estado emocional* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: Hemorragia subaracnóidea aneurismática (HSA) é um evento de saúde grave, cujas complicações podem apresentar risco para a vida e para a funcionalidade do sujeito acometido. Sua taxa de mortalidade varia entre 30% a 60%, e, aqueles que sobrevivem podem ser acometidos por prejuízos físicos e cognitivos, diminuindo sua qualidade de vida, além de sofrerem com distúrbios de humor, como ansiedade, depressão e estresse pós-traumático. A glibenclamida tem sido estudada como uma opção ao tratamento de lesões cerebrais e parece estar associada a um efeito neuroprotetor ao reduzir o risco de edemas e hemorragias secundárias, colaborando para uma melhor recuperação destes pacientes. **Objetivo:** avaliar se o uso da glibenclamida em pacientes com HSA poderia trazer impactos positivos para o desfecho do paciente, principalmente em relação ao estado cognitivo, à qualidade de vida e aos aspectos emocionais. **Método:** pacientes identificados com HSA foram designados aleatoriamente a receber 5 mg de glibenclamida por 21 dias ou placebo, com início do tratamento em um período inferior a 96 horas do ictus. Foram avaliados ainda no hospital em relação à sua funcionalidade (escala modificada de Rankin). Após seis meses, foram avaliados em relação aos aspectos cognitivos, qualidade de vida e estado emocional, com uso da *Montreal Cognitive Assessment*, *Short Form Health Survey*, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão e SPTSS. **Resultados:** 45 pacientes completaram todas as avaliações. Não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos para funcionalidade ($p=0,43$), estado cognitivo ($p=0,329$), qualidade de vida ($p=0,692$), ansiedade ($p=0,862$), depressão ($p=0,652$) e sintomas de estresse pós traumático ($p=0,641$). **Conclusão:** A glibenclamida parece não ter sido capaz de proporcionar benefícios significativos e visíveis no período de seis meses. A busca por tratamentos medicamentosos que minimizem os danos da HSA ainda é necessária.

Descritores: Hemorragia subaracnóidea; Aneurisma intracraniano; Glibureto; Ensaio clínico; Cognição; Ansiedade; Depressão; Transtornos de estresse pós-traumático; Qualidade de vida.

ABSTRACT

Windlin IC. *Glibenclamide in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: impacts on cognitive performance, quality of life and emotional aspects* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is a serious health condition that might be life threatening and cause loss of function. The mortality rate ranges from 30% to 60% and those who survive might suffer physical and cognitive impairment, diminishing quality of life, and also cause mood disorders, such as anxiety, depression and post-traumatic-stress. Glibenclamide has been studied as an option for treatment of brain lesions and seems to be associated with a neuroprotector effect as it reduces edemas and secondary bleeding, aiding a better recovery in these patients. **Objective:** To assess if the use of glibenclamide in patients with SAH could cause positive impacts to the outcome of the patient, mainly regarding the cognitive status, to the quality of life and emotional aspects. **Method:** Patients identified with SAH were randomly assorted to receive 5 mg of glibenclamide for 21 days or placebo, with the start of treatment within 96 hours of the ictus. While still hospitalized the patients were evaluated regarding its functionality (modified Rankin scale). After six months, they were evaluated regarding cognitive aspects, quality of life and emotional status, with the use of Montreal Cognitive Assessment, Short Form Health Survey, Hospitalar Anxiety and Depression Scale and SPTSS. **Results:** 45 patients completed all evaluations. No differences were identified among the two groups to functionality ($p=0,43$), cognitive status ($p=0,329$), quality of life ($p=0,692$), anxiety ($p=0,862$), depression ($p=0,652$) and post traumatic stress symptoms ($p=0,641$). **Conclusion:** The glibenclamide seems to have not been able to cause significant and visible benefits within the period of six months. The search for drug therapy that minimizes the damage of SAH is still needed.

Descriptors: Subarachnoid hemorrhage; Intracranial aneurysm; Glyburide; Clinical trials; Cognition; Anxiety; Depression; Stress disorders pos-traumatic; Quality of life.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Hemorragia subaracnóidea aneurismática (HSA) é uma emergência médica caracterizada pelo acúmulo de sangue no espaço subaracnoide, após a ruptura de um aneurisma intracraniano. Geralmente, os primeiros sintomas de uma HSA são apresentados como uma cefaleia muito forte, mas também podem acontecer náuseas e vômitos, perda de consciência e meningismo ⁽¹⁾. Trata-se de um evento grave, cujas complicações podem apresentar risco para a vida e para a funcionalidade do sujeito acometido, tornando necessário o acompanhamento a longo prazo deste paciente ⁽²⁾.

A sua incidência é de 6,67 ocorrências para cada 100.000 pessoas anualmente. Estima-se que, a cada ano, aconteçam 500.000 novos casos de HSA no mundo, sendo os países menos desenvolvidos os responsáveis por cerca de dois terços destes casos ⁽³⁾.

A mortalidade nos primeiros meses pós-HSA é alta, variando em torno de 30% a 60%. Adicionalmente, 20-30% dos pacientes admitidos no hospital com bom quadro clínico têm evolução ruim. Estas altas taxas de morbimortalidade estão principalmente relacionadas à extensão do sangramento e outras complicações, incluindo o vasoespasm cerebral e a isquemia cerebral tardia ^(4, 5).

O manejo do paciente que sofreu a ruptura de um aneurisma requer cuidados intensivos, com o foco da atenção voltada para os principais riscos que podem se desenvolver após o evento, como ressangramento, isquemia cerebral tardia e outras complicações sistêmicas. As intervenções realizadas ainda no ambiente de UTI são

essenciais tanto para minimizar os riscos de complicações, quanto para buscar melhores prognósticos para o paciente ⁽⁶⁾.

Todavia, com o avanço de técnicas neurocirúrgicas e endovasculares, observa-se uma diminuição nas taxas de mortalidade ao longo dos anos ⁽⁷⁾. Com o aumento do número de sobreviventes, torna-se cada vez mais necessária a atenção, avaliação e cuidado destes pacientes durante sua recuperação.

Nos sobreviventes do HSA, prejuízos cognitivos e distúrbios de humor são comuns, assim como influenciam negativamente a qualidade de vida (QV) dos sujeitos afetados ^(8, 9). A literatura mostra que a QV de sobreviventes de HSA também pode ser prejudicada por fatores como dependência de cuidados, disfunções cognitivas, presença de ansiedade e depressão além da dificuldade ou até a impossibilidade de retorno às atividades laborais ^(8, 10).

Os déficits neuropsicológicos após HSA mais prevalentes, descritos em artigos de revisão, são de: memória, funções executivas e linguagem. Tais comprometimentos também estão associados ao desencadeamento de sintomas como depressão, ansiedade, fadiga e distúrbios de sono ^(11, 12).

Um estudo de coorte ⁽¹³⁾ também identificou déficits em funções executivas em cerca de um terço dos pacientes com HSA avaliados. Os principais problemas encontrados foram perseveração, inflexibilidade cognitiva e comportamento impulsivo na tomada de decisões.

Paciente com HSA também apresentaram pontuações significativamente menores em testes que avaliaram o reconhecimento de emoções, quando comparados a pacientes que tiveram hemorragia subaracnóidea com angiografia inicial normal ⁽¹⁴⁾. Além disso, estudos com pacientes neurológicos que apresentaram prejuízo no

reconhecimento de emoções sugerem que tais déficits podem futuramente ocasionar problemas de ordem comportamental e de socialização, assim como o desenvolvimento de transtornos de humor ⁽¹⁵⁾.

Dentre as alterações de humor apresentadas pelos sobreviventes de HSA, sintomas de ansiedade e depressão, por exemplo, são encontrados em quase metade dos pacientes por até três anos após o HSA ⁽¹⁶⁾. O sofrimento emocional também é responsável por trazer prejuízo nas pontuações de qualidade de vida desses pacientes ⁽¹⁷⁾.

Um estudo prospectivo realizado com pacientes que sobreviveram ao HSA na Suécia observou que os níveis de ansiedade permaneceram altos e praticamente estáveis ao longo de dois anos de acompanhamento ⁽¹⁸⁾. Persson, Carlsson e Sunnerhagen ⁽¹⁰⁾ também encontraram sofrimento emocional em pacientes avaliados cinco anos após tal evento neurológico. Contudo, o desenho do estudo avaliou apenas pacientes completamente independentes, ou com pouco déficit funcional. Ainda assim, alguns participantes expressaram a necessidade de um tratamento psicológico, enfatizando sua importância, para além de apenas reabilitação física.

Dado o impacto de um HSA na vida do sujeito acometido, não é possível negar o caráter traumático deste tipo de evento. Al-khindi, Macdonald & Schweizer ⁽¹²⁾ enfatizaram a importância de avaliar presença de sintomas de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) em pacientes vítimas de HSA. Nesta revisão, foram encontrados poucos estudos que avaliavam TEPT, contudo, todos encontraram níveis elevados de seus sintomas. McIntosh & Thomas ⁽¹⁹⁾ também identificaram níveis elevados de sinais de TEPT em pacientes com hemorragia subaracnóidea, tanto nas que foram causadas por aneurismas quanto nas não-aneurismáticas.

Cerca de 70% dos pacientes avaliados após tratamento endovascular para HSA apresentaram sintomas relevantes de TEPT em um estudo de Portugal ⁽²⁰⁾. Contudo, cabe ressaltar que o estudo avaliou apenas 14 sujeitos.

Um estudo na Suécia ⁽²¹⁾ identificou altos índices de sintomas de TEPT em pacientes avaliados 7 meses após o HSA. Na pesquisa, notou-se que os pacientes que tinham algum diagnóstico psiquiátrico anterior ao HSA tiveram maior chance de desenvolver TEPT. Além disso, aqueles pacientes com presença de sintomas de TEPT tiveram maior dificuldade em retornar às atividades laborais.

De fato, a existência de comorbidade psiquiátrica, como o TEPT, parece prejudicar a capacidade de recuperação, sugerindo estar associada a piores prognósticos, em casos de trauma encefálico ⁽²²⁾.

Diante destas consequências ocasionadas pela ruptura de um aneurisma a nível físico, social e emocional, a busca por tratamentos eficazes, que visem minimizar os prejuízos é extremamente necessária na atualidade.

O tratamento clínico da HSA ainda é um desafio para a área médica. Atualmente, a única opção medicamentosa e com algum nível de evidência na redução de mortalidade é a Nimodipina, que é um bloqueador seletivo de canal de cálcio ^(23, 24). Algumas outras opções medicamentosas que já foram utilizadas em estudos foram as estatinas e o sulfato de magnésio, mas, até o momento, seguem com pouca evidência de benefício clínico ⁽²⁵⁾.

Além disso, outro desafio consiste na compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos nas lesões cerebrais decorrentes do HSA, como o vasoespasmos ou a isquemia cerebral tardia.

Nas últimas décadas, a literatura científica identificou que os canais receptores de sulfoniluréias SUR1-TRPM4 podem ser os alvos para o tratamento medicamentoso de diferentes lesões cerebrais, visto que foram associados a eventos como edema cerebral, diminuição da integridade da barreira hemato-encefálica e neuroinflamação ⁽²⁶⁾.

Pesquisas observaram um aumento da regulação dos canais SUR1-TRPM4 em células do SNC em estudos com modelos experimentais para HSA ^(27, 28).

Por isso, atualmente, alguns estudos sugerem o uso das sulfoniluréias, como a glibenclamida, para atuar como uma opção ao tratamento de lesões cerebrais decorrentes de sangramento aneurismático. A hipótese surgiu a partir de uma pesquisa retrospectiva com pacientes diabéticos que faziam uso de sulfoniluréias. Os resultados indicaram que aqueles que seguiram o uso da droga durante o evento neurológico apresentaram melhores desfechos, além de apresentarem menos sangramento secundário ⁽²⁹⁾.

A glibenclamida, ao inibir os receptores de sulfoniluréias, parece estar associada a um efeito de proteção do endotélio vascular, reduzindo edemas e hemorragias secundárias. Estudos com o uso de glibenclamida para tratamento de acidente vascular cerebral apresentaram resultados promissores na redução do edema cerebral e na manutenção da integridade da barreira hemato encefálica ^(30, 31, 32).

Também foi observado que a glibenclamida reduziu consideravelmente a apoptose neuronal no hipocampo de ratos, além de ter reduzido a congestão venosa. Dessa forma, foi capaz de preservar a aprendizagem espacial, em modelos experimentais tanto de TCE quanto de HSA ^(27, 33).

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Até o momento, não foram realizados outros ensaios clínicos com o uso de glibenclamida para o tratamento de HSA. Diante de uma atual escassez de alternativas medicamentosas, este estudo foi elaborado de forma a tentar avaliar se os benefícios registrados pela literatura até o momento poderiam ser visualizados na população com HSA.

Por isso, este estudo buscou avaliar se o uso da glibenclamida em pacientes com HSA poderia trazer impactos positivos para o desfecho do paciente, principalmente em relação ao estado cognitivo, à qualidade de vida e aos aspectos emocionais.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Primário

O estudo avaliou se a administração da glibenclamida em pacientes recém acometidos por rompimento de aneurisma foi capaz de alterar a performance cognitiva, na qualidade de vida do paciente e nos aspectos emocionais, seis meses após o acometimento pela HSA.

3.2 Objetivos Secundários

- Identificar se houve um melhor resultado no rastreio cognitivo dos pacientes tratados com glibenclamida;
- Avaliar se a medicação proporcionou melhoria na qualidade de vida dos pacientes;
- Avaliar se o uso da glibenclamida foi capaz de produzir efeitos significativos, que resultassem em uma melhor condição emocional do paciente, principalmente para sintomas de ansiedade, depressão e estresse pós-traumático.

4 METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

A pesquisa atual é parte de um estudo prospectivo, duplamente encoberto e randomizado, centralizado no Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, intitulado como “GASH” (*Glibenclamide in Aneurysmatic Subarachnoid Hemorrhage*). O protocolo detalhado deste estudo foi previamente publicado⁽³⁴⁾ e registrado no ClinicalTrials.gov (NCT03569540).

As avaliações da intervenção medicamentosa foram realizadas em dois tempos: ainda na fase de internação hospitalar e seis meses após o sangramento. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCFMUSP, com o parecer de número: 2.778.206. Todos os procedimentos foram realizados em acordo com o *International Conference on Harmonization of Guidelines for Good Clinical Practice* (ICH GCP).

4.2 População

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de HSA, identificados em unidades de terapia intensiva neurológicas, no período de setembro de 2017 a janeiro de 2020. Todos os pacientes ou responsáveis foram informados sobre o estudo e tiveram suas dúvidas sanadas pelos pesquisadores, além de assinarem o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE - Anexo 6).

4.3 Critérios de inclusão

- Diagnóstico de HSA por confirmação radiológica;
- Idade entre 18 e 70 anos;
- Apresentação inferior a 96 h do quadro ictal.

4.4 Critérios de exclusão

- Pacientes já em uso de glibenclamida durante o quadro ictal;
- Gravidez;
- Doença renal ou hepática previamente conhecida;
- Pacientes não completamente independentes antes do sangramento;
- Pacientes sem perspectiva de sobrevida, devido à gravidade do quadro clínico;
- Pacientes com comorbidades graves associadas que afetem sua sobrevida;
- Forte suspeição do uso de drogas ou abuso de álcool;
- Uso prévio de medicação anticoagulante;
- Pacientes com comprometimento neurocognitivo ou funcional que prejudicasse a execução dos testes.

4.5 Randomização e Intervenção

Todos os pacientes passaram por procedimento para tratamento definitivo do aneurisma cerebral (microcirúrgico ou endovascular), seguindo os padrões do centro

de realização do estudo. A Nimodipina (60 mg) também foi administrada conforme os protocolos institucionais (a cada quatro horas, durante 21 dias).

Os pacientes foram aleatoriamente designados para receberem 5 mg de glibenclamida ou placebo (amido), na proporção 1:1. A randomização foi realizada de forma encoberta, assim como a administração da medicação. Cada paciente incluído na pesquisa recebeu um frasco que era identificado por códigos sorteados de forma aleatória em grupos de 10 (sendo 5 referente a cada componente).

A administração da glibenclamida ou placebo foi iniciada após a realização do tratamento, e em até 96 h do quadro ictal. Cada paciente foi medicado durante vinte e um dias. A posologia foi de um comprimido ao dia, na dose de 5 mg, por via oral ou por sonda nasogástrica. A escolha pelo uso da medicação em forma de comprimido se deu de acordo com as possibilidades logísticas da instituição.

4.6 Dados clínicos e sociodemográficos

Para avaliar a gravidade da hemorragia, foram feitas avaliações clínicas através da escala de Hunt e Hess ⁽³⁵⁾ e da escala de graduação da *World Federation of Neurosurgical Societies* (WFNS) ⁽³⁶⁾. A avaliação radiológica foi realizada de acordo com a escala modificada de Fisher ⁽³⁷⁾.

Quadro 1 - Escala de Hunt e Hess

Escala de Hunt & Hess	
0	Aneurisma não roto
I	Assintomático ou cefaleia mínima e rigidez nuchal mínima
II	Cefaleia moderada a severa, rigidez nuchal, sem déficits neurológicos, exceto por paralisia de nervos cranianos
III	Sonolência, confusão, déficits focais moderados
IV	Estupor, hemiparesia moderada ou severa, rigidez precoce em descerebração. Distúrbios vegetativos
V	Coma profundo, rigidez em descerebração, aparência moribunda

Quadro 2 - Escala de graduação da World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)

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

Quadro 3 - Escala modificada de Fisher

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

Após o término da intervenção (vigésimo primeiro dia) foi avaliado o grau de funcionalidade e dependência do paciente através do uso da escala modificada de Rankin (mRS) ⁽³⁸⁾. Este instrumento faz uma graduação de 0 a 6, no qual o 0 é a completa independência física. Quanto maior a pontuação na mRS, maior é a incapacidade funcional do sujeito, sendo que o nível 5 se refere à total dependência de cuidados básicos de vida, e o 6 representa óbito. Esta mesma escala foi utilizada para avaliação no retorno de seis meses.

Dados sociodemográficos foram obtidos com os próprios pacientes e familiares, ou através de consulta a prontuário médico.

Quadro 4 - Escala modificada de Rankin

Escala Modificada de Rankin	
0	Sem sintomas
1	Nenhuma deficiência significativa a despeito dos sintomas. Capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais.
2	Leve deficiência. Incapaz de conduzir todas as atividades de antes, mas é capaz de cuidar dos próprios interesses sem assistência.
3	Deficiência moderada. Requer alguma ajuda, mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador).
4	Deficiência moderadamente grave. Incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência.
5	Deficiência grave. Confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de enfermagem.
6	Óbito

4.7 Avaliação em retorno de seis meses

Os pacientes que receberam alta hospitalar foram convocados para as avaliações cognitivas, de humor e qualidade de vida, em um retorno ambulatorial que se dava seis meses após o evento neurológico. As convocações para retorno foram feitas por contato telefônico, ou pessoalmente, para os casos de pacientes que já tinham retorno programado com as equipes de neurocirurgia. O período das avaliações psicológicas se iniciou em março de 2018, e se encerrou em março de 2020. As avaliações aconteceram presencialmente, e foram aplicadas pela mesma pesquisadora com todos os pacientes.

4.8 Instrumentos

Os instrumentos utilizados foram aplicados pela psicóloga responsável, de forma presencial, em consultas individuais ou com a presença do acompanhante, levando de 20 a 40 minutos por aplicação. Os instrumentos aplicados foram:

- Questionário simples de dados sócio-demográficos, como: sexo, idade e escolaridade. (Anexo 1)

- *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Anexo 2): um teste de rastreio cognitivo rápido. Pode ser aplicado em cerca de 10 minutos, e avalia funções cognitivas como funções visuoespaciais, atenção, memória e linguagem. Sua pontuação se dá de 0 a 30, e o ponto de corte que identifica comprometimento

cognitivo leve é 25⁽³⁹⁾. No entanto, estudos mais atuais sugerem o uso da nota de corte de 23⁽⁴⁰⁾ como uma estratégia com maior sensibilidade para déficits, por isso, essa foi a nota de corte adotada para este estudo. O MoCA é um instrumento com boa sensibilidade para detectar prejuízo cognitivo^(41, 42). Ele tem sido utilizado como um rastreio cognitivo no contexto de doenças cerebrovasculares⁽⁴³⁾. Inclusive, algumas alterações cognitivas que podem ser detectadas no MoCA demonstraram correlação com as regiões cerebrais atingidas pelo sangramento do aneurisma⁽⁴⁴⁾.

- Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS - *Hospital Anxiety and Depression Scale*) (Anexo 3): desenvolvido por Zigmond & Snaith⁽⁴⁵⁾, é um instrumento que avalia a presença de sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com comorbidades físicas. Foi validado no Brasil por Botega e colaboradores⁽⁴⁶⁾. Essa escala contém 14 questões com quatro itens de múltipla escolha, nas quais é possível se pontuar de 0 a 3. Seu resultado final é subdividido para sintomas de ansiedade e de depressão (7 questões para cada subteste). As revisões psicométricas atuais⁽⁴⁷⁾ recomendam que sejam utilizadas, como parâmetros diagnósticos das subescalas de ansiedade e depressão, as notas de corte ≥ 7 e ≥ 6 respectivamente.
- Instrumento de Rastreio para Sintomas de Estresse Pós-Traumático (SPTSS – *Screen for Posttraumatic Stress Symptoms*) (Anexo 4): Instrumento de triagem breve, de auto-relato, que permite o rastreio de sintomas pós-traumáticos, através da identificação dos sintomas que compõem os critérios diagnósticos. Este instrumento foi originalmente desenvolvido por Carlson⁽⁴⁸⁾, e traduzido e

validado por Kristensen ⁽⁴⁹⁾. Suas opções de respostas se dão em escala do tipo Likert, pontuados de 0 a 10, sendo 0 “nunca” e 10 “o tempo todo”. A pontuação de corte para a identificação de sintomas de Estresse Pós-Traumático é maior ou igual a 5. O instrumento também classifica suas questões em três grupos de sintomas: revivência, excitabilidade e evitação. É possível, através dessas medidas, compreender como se dá a distribuição dos principais sintomas do estresse pós-traumático no grupo estudado. O SPTSS demonstrou possuir confiabilidade boa ($\alpha=0.91$) quando comparado a outros instrumentos que avaliam sintomas de stress pós-traumático ⁽⁵⁰⁾.

- *Medical Outcomes Short-form Health Survey (SF-36)* (Anexo 5): Questionário de avaliação de qualidade de vida, traduzido e adaptado para o Brasil por Ciconelli e colaboradores ⁽⁵¹⁾. Trata-se de um instrumento que engloba dados genéricos sobre a qualidade de vida do entrevistado. É composto por 36 itens distribuídos em oito domínios: capacidade funcional (como capacidade de cuidar de si, vestir-se, tomar banho e subir escadas), aspectos físicos, dor, estado geral de saúde (percepção subjetiva do estado geral de saúde), vitalidade (nível de energia e fadiga), aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Cada domínio é avaliado separadamente. O escore varia entre 0 e 100 pontos, sendo que, quanto maior o escore, melhor se encontra a qualidade de vida.

4.9 Segurança

Foi realizada uma análise interina com os vinte primeiros pacientes que completaram o seguimento nos primeiros seis meses da pesquisa, de modo encoberto. Um comitê independente, designado para monitorização dos dados, acompanhou os vinte primeiros pacientes que completaram os seis meses de seguimento. Após análise dos dados iniciais, o comitê autorizou a continuidade do estudo.

Todos os pacientes foram monitorados quanto ao risco de hipoglicemia, através da dosagem seriada de glicemia (dextro), a cada 6 h. Suas funções renais e hepáticas foram acompanhadas pela dosagem diária de ureia, creatinina e enzimas hepáticas (transaminases). Pacientes que tiveram dosagem glicêmica abaixo de 70 mg/dl persistentes por 24 h a 48 h durante o uso da medicação tiveram sua administração interrompida. Além disso, a hipoglicemia sintomática foi prontamente corrigida através de terapia com uso de soro glicosado e/ou glicose suplementar. O horário da administração da glibenclamida ou placebo foi estrategicamente determinado para ser realizado entre o almoço e o jantar (por volta das 16 h), para evitar grandes períodos de jejum.

Para a atenção aos aspectos emocionais, foi determinado que, no caso de identificação de sintomas que indicassem sofrimento psíquico grave, os pacientes seriam encaminhados de acordo com a urgência, para atendimento e acompanhamento psicológico ou psiquiátrico na rede municipal.

4.10 Análise estatística

O tamanho da amostra foi pré-calculado para captar 80 pacientes. Esse valor foi estimado para conferir 90% de poder para um nível de significância de 5% (de ambos os lados), detectando um efeito de tratamento equivalente a um crescimento absoluto de 7% na proporção de pacientes com desfechos funcionais mais favoráveis.

A análise estatística foi encoberta para as alocações dos grupos. Todas as análises foram realizadas utilizando o software estatístico R Core Team⁽⁵²⁾. Os testes utilizados foram selecionados de acordo com a variável a ser analisada, e estão descritos junto aos resultados.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Distribuição longitudinal da amostra

Noventa pacientes foram elegíveis para inclusão no estudo, ao longo do período de recrutamento (26 meses). Seis pacientes não foram incluídos para a administração do medicamento por recusa a participar (5) ou por apresentação de quadro hipoglicêmico precoce (1). Em cinco casos, foi identificada interrupção no protocolo medicamentoso, por fatores desconhecidos, o que fez com que tais pacientes fossem excluídos do estudo.

No grupo que fez uso de glibenclamida, foi registrada hipoglicemia (glicemia abaixo de 70 mg/dl por mais de 48 h, na ausência de outros fatores causais) em três pacientes, sendo todos tratados. Destes, apenas um foi excluído por ter apresentado hipoglicemia nos dois primeiros dias seguintes à introdução da medicação. O paciente recebeu os devidos tratamentos e demonstrou retorno à euglicemia após a retirada da medicação.

Sendo assim, a amostra inicial contou com um total de 78 pacientes randomizados, de forma que 38 foram alocados no grupo de GLI e 40 receberam comprimidos placebo. O número total de óbitos foi de 23 casos. Para a avaliação de seis meses, seis pacientes não foram avaliados pelos seguintes motivos: recusa ao retorno (1), dificuldade de contato telefônico (2), dificuldade logística (2) e início da quarentena durante o período crítico da pandemia por SARS-COV 2 (1), e foram considerados como perda de seguimento. Além disso, quatro pacientes apresentaram comprometimento cognitivo ou funcional (afasia de expressão, afasia global, afasia motora com hemiparesia e dificuldade severa de compreensão), e não tiveram condições de responder adequadamente aos questionários utilizados. Dessa forma, também foram excluídos.

Portanto, foram incluídos neste estudo um total de 45 pacientes, sendo 23 alocados no grupo de uso da glibenclamida, e 22 no grupo placebo.

O Gráfico 1 demonstra a distribuição dos pacientes recrutados ao longo do tempo da pesquisa experimental (divididos semestralmente), assim como daqueles que foram avaliados após seis meses da internação.

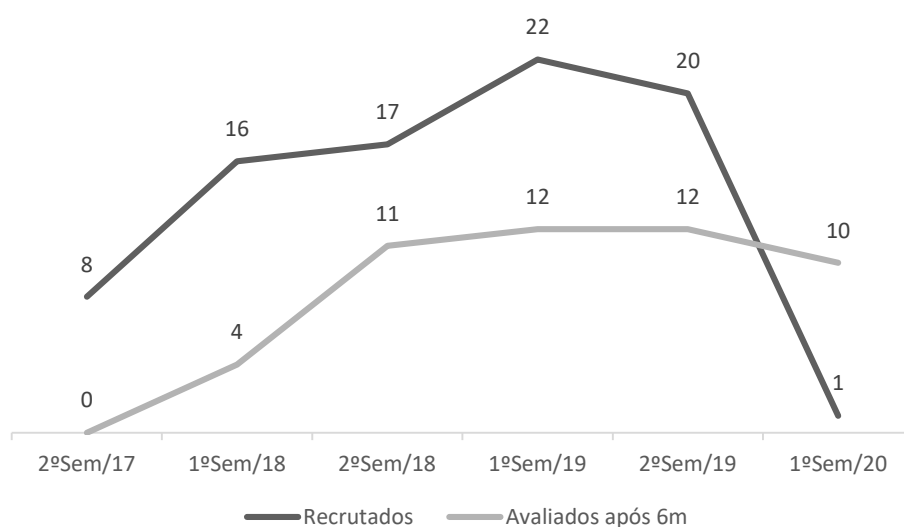


Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes recrutados e avaliados após seis meses, ao longo do período da pesquisa

5.2 Distribuição de óbitos, perdas e exclusões

Em relação à composição dos grupos, observou-se perda de 23 participantes em razão de óbito, o que correspondeu a uma porcentagem de 29,5% da amostra geral inicial. Destes, 13 sujeitos pertenciam ao grupo controle (32,5%) e 10 ao grupo glibenclamida (26,3%). Não foi identificada diferença significativa em relação aos óbitos entre os dois grupos ($p=0,655$).

As exclusões devido a comprometimento funcional, que inviabilizaram a participação adequada do paciente no estudo, corresponderam a 5,1% dos casos, sendo 7,5% pertencente ao grupo placebo e 2,6% ao grupo tratado, conforme Tabela 1.

Seis pacientes não retornaram para avaliações após seis meses, correspondendo a 5,1% da amostra geral. As porcentagens das perdas no seguimento foram de 5% e 10,5% dos grupos placebo e glibenclamida, respectivamente.

Tabela 1 - Distribuição de óbitos, perdas e exclusões em relação à amostra inicial (78 sujeitos)

	Geral (78)	Grupos		Valor <i>p</i>
		Placebo (40)	Glibenclamida (38)	
Óbitos	23 (29,5%)	13 (32,5%)	10 (26,3%)	
Exclusões (comprometimento neuro-funcional)	4 (5,1%)	3 (7,5%)	1 (2,6%)	0,542
Perdas	6 (7,7%)	2 (5,0%)	4 (10,5%)	

5.3 Dados Sociodemográficos

Para a amostra avaliada ao término da intervenção (n=45), observou-se distribuição equivalente em relação à idade, sendo as médias dos grupos de 50 anos para o grupo placebo (desvio-padrão de $\pm 12,1$) e 49,9 anos para o grupo tratado (desvio-padrão de $\pm 11,9$).

Identificou-se diferença significativa ($p=0,005$) entre os grupos em relação ao sexo, tendo o grupo glibenclamida apresentado uma porcentagem de 91,3% de participantes do sexo feminino, enquanto o grupo placebo contou com 54,5% de mulheres em sua composição.

Em relação à escolaridade, observou-se distribuição significativamente diferente ($p=0,012$) entre os grupos. Os pacientes alocados no grupo placebo apresentaram maior tempo de escolaridade (40,9% com 8 a 12 anos de estudo formal, e 13,6% com mais de 12 anos de ensino completos), conforme representado na Tabela 2. O grupo tratado com glibenclamida apresentou uma maioria de pacientes (56,5%) no grupo que continha de 0 a 4 anos de estudos incompletos.

A escolaridade esteve correlacionada ao sexo ($p=0,006$). Observou-se que, na amostra geral, os homens tiveram maior escolaridade que as mulheres.

Tabela 2 - Caracterização sociodemográfica (idade, sexo e escolaridade)

	Geral (45)	Grupos		Valor <i>p</i>
		Placebo (22)	Glibenclamida (23)	
Idade (média ± DP)	49,9±11,9	50,0±12,1	49,9±11,9	0,942
Sexo				0,005*
Feminino	33 (73,3%)	12 (54,5%)	21 (91,3%)	
Masculino	12 (26,7%)	10 (45,5%)	2 (8,7%)	
Escolaridade (anos)				0,012*
0 a <4	20 (44,4%)	7 (31,8%)	13 (56,5%)	
4 a <8	9 (20%)	3 (13,6%)	6 (26,1%)	
8 a 12	13 (28,9%)	9 (40,9%)	4 (17,4)	
<12	3 (6,7%)	3 (13,6%)	0 (0,0%)	

5.4 Dados clínicos

O estado clínico dos pacientes no período do sangramento foi avaliado pelas escalas Hunt & Hess e da *World Federation of Neurosurgical Societies* (WFNS). A distribuição dos pacientes nos grupos, de acordo com as classificações de ambas as escalas, foi equilibrada. Não houve diferença significativa para os dados da escala Hunt & Hess ($p=0,919$) e WFNS ($p=0,356$). Os resultados seguem na Tabela 3.

A avaliação radiológica do sangramento determinado pela escala modificada de Fisher, apresentou uma diferença em relação às classificações de nível III e IV entre os grupos. No grupo glibenclamida, observou-se uma prevalência (60,9%) de casos classificados como Fisher III. Contudo, os dois grupos apresentaram uma média de 70% dos seus casos dentro das classificações III e IV. No entanto, considerando todas as pontuações da escala modificada de Fisher, não foi identificada diferença significativa na distribuição dos grupos ($p=0,802$).

Tabela 3 - Dados clínicos obtidos em internação, referentes aos pacientes avaliados após 6 meses

	Geral (45)	Grupos		Valor <i>p</i>
		Placebo (22)	Glibenclamida (23)	
Hunt & Hess				0,919
I	5 (11,1%)	2 (9,1%)	3 (13%)	
II	19 (42,2%)	9 (40,9%)	10 (43,4%)	
III	7 (15,5%)	3 (13,6%)	4 (17,4%)	
IV	14 (31,1%)	8 (36,4%)	6 (26,1%)	
WFNS				0,356
I	19 (42,2%)	9 (40,9%)	10 (43,4%)	
II	6 (13,3%)	4 (18,2%)	2 (8,7%)	
III	5 (11,1%)	1 (4,5%)	4 (17,4%)	
IV	9 (20%)	5 (22,7%)	4 (17,4%)	
V	6 (13,3%)	3 (13,6%)	3 (13%)	
Fisher				0,802
I	8 (17,8%)	3 (13,6%)	5 (21,7%)	
II	4 (8,9%)	3 (13,6%)	1 (4,3%)	
III	22 (48,9%)	8 (36,4%)	14 (60,9%)	*
IV	11 (24,4%)	8 (36,4%)	3 (13%)	*

Em relação ao tipo de procedimento realizado, no grupo placebo observou-se 68,1% dos casos tratados com microcirurgia, enquanto 31,9% realizou embolização endovascular. O grupo que recebeu a glibenclamida teve 52,2% de realização do tratamento microcirúrgico, e 47,8% de intervenção endovascular, sendo $p=0,550$. Os dados podem ser conferidos na Tabela 4.

Tabela 4 - Tipo de procedimento neurocirúrgico realizado

	Geral (45)	Grupos		Valor <i>p</i>
		Placebo (22)	Glibenclamida (23)	
Tipo de Procedimento				0,550
Microcirurgia	27 (60%)	15 (68,1%)	12 (52,2%)	
Embolização	18 (40%)	7 (31,9%)	11 (47,8%)	

Foi constatada presença de vasoespasmos através de exame clínico em dois pacientes em cada grupo, com as porcentagens correspondentes a 9,1% do grupo placebo e 8,7% do grupo glibenclamida (Tabela 5), sem diferença estatística ($p=0,773$).

Tabela 5 - Presença de vasoespasmos clínicos nos pacientes avaliados após 6 meses

	Geral	Grupos		Valor <i>p</i>
		Placebo	Glibenclamida	
Vasoespasmos Clínicos	4 (8,9%)	2 (9,1%)	2 (8,7%)	0,773
	n=45	n=22	n=23	

Os dados de funcionalidade clínica definidos pela escala modificada de Rankin (mRS) podem ser verificados na Tabela 6. As avaliações foram realizadas em dois momentos: ao final dos 21 dias da introdução das medicações, ainda em ambiente hospitalar, e no retorno de seis meses. No período hospitalar, 55,5% dos 45 pacientes avaliados foram considerados em condições funcionais favoráveis (mRS entre 0 e 2). Nessa mesma classificação, correspondiam a 54,5% dos casos no grupo placebo e 56,6% no grupo glibenclamida, com $p=0,454$.

No retorno de seis meses, 86,7% dos casos totais estiveram dentro das classificações de mRS 0 a 2. Os pacientes do grupo placebo, em desfecho favorável, corresponderam a 81,8% dos casos, enquanto o grupo glibenclamida obteve 91,3% dos pacientes nessas mesmas condições ($p=0,430$).

Tabela 6 - Dados da escala modificada de Rankin obtidos na avaliação de 21 dias de uso das medicações e após 6 meses

Avaliação	mRS	Geral (45)	Grupos		Valor <i>p</i>
			Placebo (22)	Glibenclamida (23)	
21 dias	Desfecho Favorável (0-2)	25 (55,5%)	12 (54,5%)	13 (56,5%)	0,454
	0	4 (8,9%)	0 (0,0%)	3 (13,0%)	
	1	15 (33,3%)	9 (40,9%)	6 (26,1%)	
	2	7 (15,5%)	3 (13,6%)	4 (17,3%)	
	3	7 (15,5%)	2 (9,1%)	5 (21,7%)	
	4	8 (17,8%)	4 (18,2%)	4 (17,3%)	
	5	5 (11,1%)	4 (18,2%)	1 (4,3%)	
6 meses	Desfecho Favorável (0-2)	39 (86,7%)	18 (81,8%)	21 (91,3%)	0,430
	0	24 (53,3%)	10 (45,5%)	14 (60,1%)	
	1	10 (22,2%)	6 (27,2%)	4 (17,3%)	
	2	5 (11,1%)	2 (9,1%)	3 (13,0%)	
	3	2 (4,4%)	1 (4,5%)	1 (4,3%)	
	4	3 (6,7%)	3 (13,6%)	0 (0,0%)	
	5	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)	

5.5 Comprometimento Neurocognitivo

No rastreio de comprometimento neurocognitivo, 14 pacientes no grupo tratado com glibenclamida tinham pontuação menor que 25 pontos no MoCA, correspondendo a 60,9% dos casos. No grupo placebo, essa porcentagem foi de 45,5%. Contudo, não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,300$).

Também não foi notada diferença significativa para os diferentes domínios nos quais o instrumento se subdivide, conforme registrado na Tabela 7.

Tabela 7 - Resultados do *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)

MoCA	Geral (45)	Grupos		Valor p
		Controle (22)	Glibenclamida (23)	
Pontuação Total (média±DP)	22,5±6,2	23,4±6,2	21,7±6,4	0,392
Pontuação Total (mediana)	25	26	24	
Pontuação<23	16 (35,6%)	8 (36,4%)	8 (34,8%)	0,900
Domínios prejudicados				
Visuoconstrução	18 (40%)	8 (36,4%)	10 (43,5%)	0,626
Nomeação	5 (11,1%)	2 (9,1%)	3 (13%)	0,999
Atenção	21 (46,7%)	9 (40,9%)	12 (52,2%)	0,449
Linguagem	16 (35,6%)	8 (36,4%)	8 (34,8%)	0,912
Abstração	14 (31,1%)	6 (27,3%)	8 (34,8%)	0,586
Evoc. Tardia	24 (53,3%)	10 (45,5%)	14 (60,9%)	0,300
Orientação	13 (28,9%)	7 (31,8%)	6 (26,1%)	0,672

Nas análises estatísticas de correlação, foi identificado que a escolaridade esteve associada de forma significativa à pontuação geral do MoCa ($p=0,001$). Da mesma forma, foram observadas correlações entre níveis de escolaridade mais baixos e maior prejuízo nos domínios de visuoconstrução ($p=0,022$), nomeação ($p=0,022$), linguagem ($p=0,041$) e orientação ($p=0,029$). Diante desses achados, foi optado pela realização de um Modelo de Regressão Linear, a fim de verificar se houve diferença entre o grupo controle e o tratado, controlando a diferença de escolaridade. Quando os sujeitos de mesma escolaridade, mas de grupos diferentes, foram comparados pela diferença com os sujeitos de menor tempo de estudo (0 a 4 anos), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na média dos escores entre os grupos ($p=0,961$), Ver Tabela 8.

Tabela 8 - Resultado do Modelo de Regressão Linear controlando por escolaridade

	Estimativa	Erro-Padrão	t	Valor p
Intercepto	2,966	0,09	32,983	<0,001
Escolaridade: 4 a <8 anos	0,227	0,114	1,996	0,05
Escolaridade: >8 anos	0,313	0,116	2,706	0,01
Grupo: Glibenclamida	0,005	0,096	0,05	0,961

5.6 Qualidade de Vida

A análise de qualidade de vida, realizada com uso do questionário SF-36, gerou oito medidas de avaliação. Contudo, não foram encontradas diferenças significativas em nenhum dos domínios quando comparados entre seus grupos. Tais dados seguem descritos na Tabela 9.

Tabela 9 - Pontuações referentes aos domínios do questionário SF-36

Domínios SF-36 (média±DP)	Geral (45)	Grupos		Valor <i>p</i>
		Placebo (22)	Glibenclamida (23)	
Estado Geral de Saúde	69,9±23,3	68,5±21,8	71,3±25,0	0,692
Capacidade Funcional	80,0±27,2	81,1±28,3	78,9±25,4	0,556
Limitação por aspectos físicos	61,4±40,3	59,8±43,0	62,9±38,4	0,794
Dor	73,3±23,9	72,0±23,4	75,4±24,9	0,694
Vitalidade	68,0±27,4	66,3±26,4	69,6±28,4	0,692
Aspectos Sociais	84,6±24,9	81,2±22,3	87,7±25,8	0,316
Limitação por aspectos emocionais	64,1±39,9	58,9±41,3	69,0±38,9	0,401
Saúde Mental	64,3±27,7	59,5±27,7	68,9±27,5	0,264

5.7 Sintomas Emocionais (Ansiedade, Depressão e Transtorno de Estresse Pós-Traumático)

No rastreio de sintomas típicos para quadro de ansiedade, obtidos através de pontuação maior ou igual a 7 na subescala HADS-A, identificou-se uma prevalência de 42,2% de presença de sintomas ansiosos na amostra geral. Não foi observada diferença significativa entre os grupos ($p=0,862$), conforme demonstrado na Tabela 10.

Da mesma forma, não se encontrou diferença entre os grupos para sintomas referentes a quadro depressivo ($p=0,652$). Foi observada uma prevalência de 48,9% de pacientes (45,5% no grupo placebo e 52,2% no grupo glibenclamida), que apresentaram sinais sugestivos de transtorno depressivo leve ($HADS-D \geq 6$).

Tabela 10 - Resultados da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

	Geral (45)	Grupos		Valor <i>p</i>
		Placebo (22)	Glibenclamida (23)	
HADS-A\geq7	19 (42,2%)	9 (40,9%)	10 (43,5%)	0,862
HADS-D\geq6	22 (48,9%)	10 (45,5%)	12 (52,2%)	0,652

Observou-se, através de análise estatística, que os resultados positivos para sintomas de ansiedade foram associados a piores índices de qualidade de vida, principalmente para os domínios de vitalidade ($p=0,003$), aspectos sociais ($p=0,018$), limitações por aspectos emocionais ($p<0,001$) e saúde mental ($p<0,001$). Da mesma forma, os resultados da subescala de depressão estavam associados aos mesmos

domínios de QV, sendo eles vitalidade ($p<0,001$), aspectos sociais ($p=0,014$), limitações por aspectos emocionais ($p<0,001$) e saúde mental ($p<0,001$).

De acordo com as respostas obtidas pela escala SPTSS, observou-se que 44,4% dos pacientes apresentaram resultados que correspondem à sintomatologia para transtorno de estresse pós-traumático. Em relação aos grupos, foram 40,9% dos pacientes do grupo placebo, e 47,8% do grupo glibenclamida. Não foi constatada diferença significativa, sendo $p=0,641$.

Também não foi identificada diferença nos grupos em relação aos sintomas predominantes (ver Tabela 11). Contudo, observou-se que, no geral, os resultados referentes a sintomas de revivência foram discretamente menores que os sintomas de evitação e excitabilidade.

Tabela 11 - Resultados do Instrumento de Rastreamento para Sintomas de Estresse Pós-Traumático(SPTSS)

	Geral (45)	Grupos		Valor <i>p</i>
		Placebo (22)	Glibenclamida (23)	
SPTSS ≥ 5	20 (44,4%)	9 (40,9%)	11 (47,8%)	0,641
Sintomas Predominantes (média\pmDP)				
Excitabilidade	10,84 \pm 12,4	11,9 \pm 12,2	9,83 \pm 12,7	0,578
Evitação	12,9 \pm 14,6	13,7 \pm 14,5	12,3 \pm 15,0	0,756
Revivência	6,24 \pm 10,2	5,1 \pm 11,1	7,2 \pm 10,0	0,497

A presença de sintomas sugestivos de estresse pós-traumático esteve correlacionada às alterações de humor, obtidas pelo HADS-A ≥ 7 ($p<0,001$) e HADS-D ≥ 6 , com $p<0,001$.

Todos os pacientes que obtiveram pontuações acima das notas de corte das escalas de sintomas psicológicos foram devidamente orientados e encaminhados para serviços públicos de saúde mental (núcleos de apoio psico-sociais ou unidades básicas de saúde). Durante a aplicação da escala, uma paciente verbalizou sofrimento intenso, tendo pontuado 21 no subteste HADS-D. Foi prontamente acolhida, orientada, junto com sua acompanhante, e encaminhada para unidade de pronto-atendimento de psiquiatria.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

As consequências de uma hemorragia subaracnóidea aneurismática são eventos graves, que demandam cuidado e preocupação. Suas taxas de morbimortalidade ainda são consideradas muito altas ⁽⁵³⁾. Os efeitos a curto prazo, como vasoespasma, edema cerebral, ressangramentos e isquemia cerebral tardia requerem vigilância e cuidados intensivos ⁽⁶⁾. Além disso, pacientes que sobreviveram à ruptura de um aneurisma cerebral apresentam outros desfechos negativos a longo prazo, como limitações físicas e cognitivas, e que conseqüentemente levam a sofrimento de ordem emocional, como ansiedade, depressão e estresse pós-traumático ^(11, 14, 16, 20). A literatura sugere que estudos clínicos que foquem em minimizar os danos cerebrais são necessários, visto que a nimodipina permanece como a única medicação preventiva com nível de evidência suficiente para uso na prática clínica ⁽⁵⁴⁾. A glibenclamida, por atuar inibindo os canais receptores de sulfoniluréias, em alguns estudos, conferiu alguns efeitos de neuroproteção, como redução de edemas e prevenção de hemorragias secundárias ^(30, 31, 32). Por isso, é possível afirmar que o presente estudo é de relevância para a sua área de pesquisa.

6.1 Distribuição da amostra

Em relação à amostra estudada, foi observado que houve diferença significativa entre os grupos em relação a sexo ($p=0,005$) e escolaridade ($p=0,012$).

Contudo, essa diferença entre os grupos só apareceu na amostra avaliada após seis meses. Na amostra inicial de 78 pacientes ⁽⁵⁵⁾, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na distribuição do sexo que indicassem falha na randomização inicial. Por isso, essa diferença parece estar associada às perdas dos sujeitos que se deu ao longo do estudo. De qualquer forma, houve uma maior predominância de mulheres na amostra geral, o que corresponde às características de populações que passaram por HSA ⁽⁵⁶⁾.

Na amostra estudada após seis meses, não foi constatada diferença em relação às médias de idade dos dois grupos ($p=0,942$). Conforme observado, a idade média dos grupos se manteve entre 50,0 anos ($dp\pm 12,1$) no grupo placebo e 49,9 anos ($dp\pm 11,9$) no grupo tratado. Esse resultado se assemelha à média dos casos encontrados mundialmente, que varia em torno dos 50 anos de idade ⁽¹⁾.

A escolaridade, no entanto, foi um fator que despertou maior atenção para a diferença entre os grupos. Ainda que o grupo placebo tivesse pacientes com melhores níveis de escolaridade que em comparação ao grupo glibenclamida, não foi identificada diferença quando avaliados em relação ao desempenho cognitivo. Sabendo que a pontuação do MoCA tem correlação com os níveis de escolaridade, seria plausível pensar que o grupo que recebeu a glibenclamida obteve escores maiores do que o esperado para sua escolaridade. Dessa forma, aproximar-se-iam da pontuação dos pacientes que tiveram o benefício de mais anos de ensino formal, ainda que não tenham pontuado uma diferença significativamente maior, como seria esperado. No entanto, não houve diferença entre os resultados quando os grupos foram comparados através de regressão logística.

6.2 Efeitos da glibenclamida a longo prazo

Alguns estudos ^(33, 57) registraram preservação de neurônios hipocampais e um melhor desempenho em tarefas de memória após o uso da glibenclamida em modelos de traumatismo cranioencefálicos e contusões cerebrais. Contudo, conforme demonstrado, esta pesquisa não identificou resultados favoráveis associados ao uso da droga em questão.

Uma hipótese pela ausência de benefícios visíveis pelo uso da glibenclamida pode estar associada ao formato de sua administração. Em relação à posologia, a dose utilizada neste estudo foi de 5 mg, 1 vez ao dia. Outro estudo utilizou a mesma dose (5 mg diários), porém, dividido em duas administrações de 2,5 mg a cada 12 h. Khalili e colaboradores ⁽⁵⁸⁾, em um ensaio clínico com pacientes com traumatismo craniano e contusão cerebral, utilizaram uma dose de 10 mg ao dia. Apesar de também não terem encontrado diferenças nos grupos em relação aos desfechos funcionais (com a Escala de Coma de Glasgow e Escala Modificada de Rankin), observaram uma menor taxa de expansão da contusão, analisada através de tomografia computadorizada. Os ensaios clínicos que utilizaram a glibenclamida em sua forma endovenosa ^(30, 59, 60) sugerem eficácia da medicação, principalmente na prevenção do edema cerebral. Além disso, não encontraram uma maior ocorrência de eventos adversos (como hipoglicemia), quando comparado aos grupos de placebo. Para a realização deste estudo, por questões práticas e de financiamento, foi optado pela utilização da droga por via oral ou sonda nasointestinal.

6.3 Desempenho cognitivo

Em relação aos possíveis benefícios da glibenclamida, Jiang e colaboradores⁽⁶¹⁾ observaram que a medicação trouxe melhorias em motricidade e memória espacial de ratos em estudos de traumatismo cranioencefálico. Por isso, tais resultados foram usados como bases teóricas para a hipótese de que a glibenclamida poderia trazer melhores resultados de performance cognitiva.

No entanto, não foi observada diferença estatística no desempenho cognitivo dos grupos estudados ($p=0,300$), o que pode sugerir que a glibenclamida não teve um desempenho significativo para agir como uma droga neuroprotetora. Da mesma forma, parece não ter sido eficiente para promover uma recuperação neurológica mais eficiente (através de uma possível redução do edema ou da neuroinflamação, por exemplo).

A ausência de resultados significativos em relação ao MoCA sugere uma possibilidade de que, apesar de sensível para identificação de comprometimento, ele seja pouco específico. Visto que foi observado que a glibenclamida esteve associada a efeito de neuroproteção em hipocampus de ratos, seria interessante sugerir futuramente a utilização de testes específicos para memória.

Entretanto, a escolha da utilização do MoCA parece ter sido adequada para o caráter inicial da pesquisa. Por se tratar de um estudo inédito, a escolha pela utilização de instrumentos de simples aplicação e com função de rastreio tornaria a metodologia mais facilmente replicável, possibilitando a comparação dos resultados com outros trabalhos. Outros ensaios clínicos em HSA utilizaram o MoCA e a mRS, por exemplo^(62, 63). Inicialmente, considerou-se a possibilidade de expansão para um

estudo multicêntrico, por isso, foi importante escolher instrumentos cuja aplicação não fosse limitada pela necessidade de profissionais qualificados, como neuropsicólogos.

O estudo brasileiro que traduziu e validou o MoCA no Brasil sugere a utilização de nota de corte menor ou igual a 25 ⁽³⁹⁾. No entanto, esta pesquisa adotou a nota de corte de 23, conforme sugerido por uma meta-análise recente ⁽⁴⁰⁾. A adoção dessa nota de corte mais baixa oferece um melhor balanço entre especificidade e sensibilidade. Outro estudo brasileiro sugere o uso de diferentes notas de corte no MoCA, a depender da idade e anos de escolaridade ⁽⁶⁴⁾. Provavelmente essa teria sido uma melhor opção diante das grandes diferenças de escolaridade na população deste estudo. No entanto, diante do volume de avaliações e correções a serem realizadas, optou-se por utilizar uma mesma nota de corte, porém mais baixa que a da validação inicial, conforme sugerido por Carson ⁽⁴⁰⁾.

6.4 Qualidade de vida e Aspectos Emocionais

Sabe-se que as sequelas neurocognitivas são fatores que influenciam diretamente na qualidade de vida das pessoas acometidas pela HSA ^(19, 65). Neste estudo, também não foi verificada diferença significativa nos grupos em relação a todos os domínios da escala que avaliou a qualidade de vida dos participantes (SF-36). No entanto, um ensaio clínico que testou o uso de glibenclamida em pacientes com AVC hemisférico foi capaz de identificar uma melhora da sobrevivência e da qualidade de vida dos sujeitos que receberam a droga ⁽⁶⁶⁾.

Apesar da ausência de diferença estatística entre os grupos em relação aos sintomas emocionais (ansiedade e depressão) e sintomas de TEPT, foi observada uma prevalência maior do que a encontrada na população geral. Pesquisadores descrevem que existe uma associação entre TEPT, desenvolvimento de ansiedade e depressão e o tempo de internação em UTI ⁽⁶⁷⁾. De fato, todos os pacientes deste estudo ficaram ao menos 14 dias internados na UTI, e, por isso, também são suscetíveis aos impactos emocionais dessa internação, e podem até desenvolver a chamada Síndrome Pós Cuidados Intensivos (PICS). Contudo, autores alertam para uma dificuldade em avaliar PICS em pacientes neurológicos que passaram pela UTI, pois alguns sintomas neuropsicológicos podem se confundir com sintomas que determinam critério para PICS ⁽⁶⁸⁾.

Ainda assim, a presença de sintomas de TEPT está associada à diminuição de qualidade de vida em pacientes que tiveram HSA, mesmo na ausência de sequelas de ordem cognitiva ou física ⁽⁶⁹⁾. Por isso, este tema demanda atenção e cuidados durante a recuperação de um evento como a HSA.

Apesar de não ter sido encontrado efeitos significativos da glibenclamida sobre os aspectos emocionais, observou-se alta prevalência destes sintomas nos grupos. Porcentagens altas de sinais de transtornos de humor e de estresse pós-traumático também são encontrados em estudos com sobreviventes de HSA ^(12, 16, 18, 20, 70).

Tais resultados são indicativos de que, num geral, um evento neurológico como a HSA repercute de forma intensa nas diferentes esferas de vida do paciente. De fato, problemas psicológicos estão associados não somente aos déficits, como a

percepções subjetivas de comprometimento cognitivo, contribuindo ainda mais para uma experiência negativa do sujeito no processo de reabilitação ⁽⁷¹⁾.

Estudos que utilizem outras dosagens ou vias para a medicação são necessários. Instrumentos mais sensíveis para avaliação de funções cognitivas específicas e que levem em consideração a escolaridade podem trazer maior especificidade e detalhamento para estudo dos casos.

A busca por tratamentos (que visem melhorias não só a curto prazo, mas também nos desfechos) ainda são de extrema necessidade.

6.5 Limitações do estudo

Uma limitação deste estudo se dá em relação ao tamanho da amostra, que, apesar de inicialmente adequado, sofreu perdas, seja em razão dos óbitos quanto das perdas de seguimento. A média de pacientes recrutados foi de 3 ou 4 por mês. Talvez um período de recrutamento maior teria contribuído para os resultados, contudo, é importante ressaltar que, por se tratar de uma pesquisa acadêmica, houve uma limitação do tempo de pesquisa disponível. Além disso, as rotinas para acompanhamento da administração correta das medicações, assim como dificuldade no contato para recrutamento dos pacientes para retorno ao ambulatório, foram fatores que trouxeram limitações e perdas de continuidade.

Outro desafio encontrado nesta pesquisa é em relação ao seu desenho longitudinal. Um estudo que avaliou durante um ano a cognição e sintomas neuropsiquiátricos de pacientes após a HSA, identificou que aos seis meses do ictus se constata uma melhora mais significativa nos testes cognitivos e emocionais ⁽⁷²⁾.

Logo, é esperado que ocorra uma melhora natural de algumas sequelas. De qualquer forma, um ensaio clínico que testou a glibenclamida em pacientes de AVC também optou pelo acompanhamento longitudinal de seus pacientes (por 90 dias, 6 meses e 12 meses), demonstrando assim, que o olhar para os desfechos a longo prazo também é necessário.

Assim, este estudo pode ter sido audacioso ao buscar investigar possíveis efeitos a longo prazo para o uso da glibenclamida em HSA. Contudo, pode-se admitir que esta pesquisa procurou ser amplamente abrangente em relação aos aspectos importantes para a qualidade de vida e saúde mental de uma pessoa que se recupera de um adoecimento grave.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Neste estudo, a glibenclamida estatisticamente não foi capaz de proporcionar benefícios significativos a longo prazo nos sobreviventes de HSA. Sendo assim, não foi possível observar melhorias na qualidade de vida e aspectos emocionais no grupo que recebeu a medicação quando comparado ao grupo que recebeu placebo.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Suarez JI. Diagnosis and management of subarachnoid hemorrhage. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2015;21(5 NeurocriticalCare):1263-87.
2. Danière F, Gascou G, Menjot de Champfleury N, Machi P, Leboucq N, Riquelme C, Ruiz C, Bonafé A, Costalat V. Complications and follow up of subarachnoid hemorrhages. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96(7-8):677-86.
3. Hughes JD, Bond KM, Mekary RA, Dewan MC, Rattani A, Baticulon R, Kato Y, Azevedo-Filho H, Morcos JJ, Park KB, Estimating the global incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review for central nervous system vascular lesions and meta-analysis of ruptured aneurysms. *World Neurosurg*. 2018;115:430-447.e7.
4. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G; European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):93-112.
5. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):635-42. .
6. Rouanet C, Silva GS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(11):806-14.

7. Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology*. 2010;74(19):1494-501.
8. Passier PE, Visser-Meily JM, Rinkel GJ, Lindeman E, Post MW. Determinants of health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Qual Life Res*. 2013;22(5):1027-43.
9. Meyer B, Ringel F, Winter Y, Spottke A, Gharevi N, Dams J, Balzer-Geldsetzer M, Mueller IK, Klockgether T, Schramm J, Urbach H, Dodel R. Health-related quality of life in patients with subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(4):423-31.
10. Persson HC, Carlsson L, Sunnerhagen KS. Life situation 5 years after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(1):99-104.
11. Nussbaum ES, Mikoff N, Paranjape GS. Cognitive deficits among patients surviving aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A contemporary systematic review. *Br J Neurosurg*. 2020 Dec 21:1-18.
12. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(8):e519-36.
13. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Decision-making deficits persist after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuropsychology*. 2014;28(1):68-74.
14. Buunk AM, Groen RJM, Veenstra WS, Metzemaekers JDM, van der Hoeven JH, van Dijk JMC, Spikman JM. Cognitive deficits after aneurysmal and angiographically negative subarachnoid hemorrhage: Memory, attention, executive functioning, and emotion recognition. *Neuropsychology*. 2016;30(8):961-969.

15. Spikman JM, Milders MV, Visser-Keizer AC, Westerhof-Evers HJ, Herben-Dekker M, van der Naalt J. Deficits in facial emotion recognition indicate behavioral changes and impaired self-awareness after moderate to severe traumatic brain injury. *PLoS One*. 2013;8(6):e65581.
16. Ackermark PY, Schepers VP, Post MW, Rinkel GJ, Passier PE, Visser-Meily JM. Longitudinal course of depressive symptoms and anxiety after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(1):98-104.
17. Vetkas A, Lepik T, Eilat T, Rätsep T, Asser T. Emotional health and quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(6):1107-14.
18. von Vogelsang AC, Forsberg C, Svensson M, Wengström Y. Patients experience high levels of anxiety 2 years following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2015;83(6):1090-7.
19. McIntosh AP, Thomas A. Health-related quality-of-life outcomes: comparing patients with aneurysmal and nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Nurs*. 2015;47(5):E2-11.
20. Sousa L, Antunes A, Mendes T, Reimão S, Neto LL, Campos J. Long-term neuropsychiatric and neuropsychological sequelae of endovascularly treated aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Med Port*. 2019;32(11):706-713.
21. Hedlund M, Zetterling M, Ronne-Engström E, Carlsson M, Ekselius L. Depression and post-traumatic stress disorder after aneurysmal subarachnoid haemorrhage in relation to lifetime psychiatric morbidity. *Br J Neurosurg*. 2011;25(6):693-700.

-
22. Bryant RA, Marosszeky JE, Crooks J, Baguley IJ, Gurka JA. Posttraumatic stress disorder and psychosocial functioning after severe traumatic brain injury. *J Nerv Ment Dis.* 2001;189(2):109-13.
23. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, Humphrey PR, Lang DA, Nelson R, Richards P, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ.* 1989;298(6674):636-42.
24. Liu GJ, Luo J, Zhang LP, Wang ZJ, Xu LL, He GH, Zeng YJ, Wang YF. Meta-analysis of the effectiveness and safety of prophylactic use of nimodipine in patients with an aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2011;10(7):834-44.
25. Siasios I, Kapsalaki EZ, Fountas KN. Cerebral vasospasm pharmacological treatment: an update. *Neurol Res Int.* 2013;2013:571328.
26. Simard JM, Woo SK, Schwartzbauer GT, Gerzanich V. Sulfonylurea receptor 1 in central nervous system injury: a focused review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(9):1699-717.
27. Tosun C, Kurland DB, Mehta R, Castellani RJ, deJong JL, Kwon MS, Woo SK, Gerzanich V, Simard JM. Inhibition of the Sur1-Trpm4 channel reduces neuroinflammation and cognitive impairment in subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2013;44(12):3522-8.
28. Simard JM, Geng Z, Woo SK, Ivanova S, Tosun C, Melnichenko L, Gerzanich V. Glibenclamide reduces inflammation, vasogenic edema, and caspase-3 activation after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(2):317-30. Erratum in: *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(4):872.

-
29. Kunte H, Schmidt S, Eliasziw M, del Zoppo GJ, Simard JM, Masuhr F, Weih M, Dirnagl U. Sulfonylureas improve outcome in patients with type 2 diabetes and acute ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38(9):2526-30.
30. Sheth KN, Elm JJ, Molyneaux BJ, Hinson H, Beslow LA, Sze GK, Ostwaldt AC, Del Zoppo GJ, Simard JM, Jacobson S, Kimberly WT. Safety and efficacy of intravenous glyburide on brain swelling after large hemispheric infarction (GAMES-RP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(11):1160-9.
31. Kimberly WT, Battey TW, Pham L, Wu O, Yoo AJ, Furie KL, Singhal AB, Elm JJ, Stern BJ, Sheth KN. Glyburide is associated with attenuated vasogenic edema in stroke patients. *Neurocrit Care*. 2014;20(2):193-201.
32. King ZA, Sheth KN, Kimberly WT, Simard JM. Profile of intravenous glyburide for the prevention of cerebral edema following large hemispheric infarction: evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Aug 15;12:2539-2552.
33. Patel AD, Gerzanich V, Geng Z, Simard JM. Glibenclamide reduces hippocampal injury and preserves rapid spatial learning in a model of traumatic brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69(12):1177-90.
34. da Costa BBS, Windlin IC, Koterba E, Yamaki VN, Rabelo NN, Solla DJF, Teixeira MJ, Figueiredo EG. Glibenclamide in aneurysmatic subarachnoid hemorrhage (GASH): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):413.
35. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968;28(1):14-20.

36. Oshiro EM, Walter KA, Piantadosi S, Witham TF, Tamargo RJ. A new subarachnoid hemorrhage grading system based on the Glasgow Coma Scale: a comparison with the Hunt and Hess and World Federation of Neurological Surgeons Scales in a clinical series. *Neurosurgery*. 1997;41(1):140-7; discussion 147-8.
37. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES Jr, MacDonald RL, Mayer SA. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006;59(1):21-7; discussion 21-7.
38. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-7.
39. Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(1):34-40.
40. Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(2):379-88.
41. Rautalin IM, Sebök M, Germans MR, Korja M, Dannecker N, Zindel-Geisseler O, Brugger P, Regli L, Stienen MN. Screening tools for early neuropsychological impairment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Sci*. 2020;41(4):817-824.
42. Shen YJ, Wang WA, Huang FD, Chen J, Liu HY, Xia YL, Han M, Zhang L. The use of MMSE and MoCA in patients with acute ischemic stroke in clinical. *Int J Neurosci*. 2016;126(5):442-7.

43. Schweizer TA, Al-Khindi T, Macdonald RL. Mini-Mental State Examination versus Montreal Cognitive Assessment: rapid assessment tools for cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2012;316(1-2):137-40.
44. Nakaoku Y, Oishi N, Hase Y, Hase M, Saito S, Mitsueda T, Matsui M, Toyoda K, Nagatsuka K, Kalaria RN, Fukuyama H, Ihara M, Takahashi R. Montreal Cognitive Assessment score correlates with regional cerebral blood flow in post-stroke patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;174:68-74.
45. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70.
46. Botega NJ, Ponde M, Pereira M, Medeiros P, Lima MG, Guerreiro CAM. Validação da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) em pacientes epiléticos ambulatoriais. *J Bras Psiquiatr.* 1998;47(6):285-9.
47. Faro A. Análise fatorial confirmatória e normatização da Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). *Psic Teor Pesq, Brasília.* 2015;31(3):349-53.
48. Carlson EB. Psychometric study of a brief screen for PTSD: Assessing the impact of multiple traumatic events. *Assessment.* 2001;8:431-41.
49. Kristensen CH, Parente MAMP, Kaszniak AW. Transtorno de Estresse Pós-Traumático: Critérios diagnósticos, prevalência e avaliação. In: Caminha RM. (Org.), *Transtornos do Estresse Pós-Traumático (TEPT): da neurobiologia à terapia cognitiva.* São Paulo: Casa do Psicólogo; 2005. p. 15-35.
50. Caspi Y, Carlson EB, Klein E. Validation of a screening instrument for posttraumatic stress disorder in a community sample of Bedouin men serving in the Israeli Defense Forces. *J Trauma Stress.* 2007;20(4):517-27.

-
51. Ciconelli RM, Ferra MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.
52. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2018.
53. Muehlschlegel S. Subarachnoid hemorrhage. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018;24(6):1623-57.
54. Vivancos J, Gilo F, Frutos R, Maestre J, García-Pastor A, Quintana F, Ximénez-Carrillo Á; por el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Clinical practice guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment. *Neurologia*. 2016;31(9):649-50.
55. Da Costa, BBS. Glibenclamida na hemorragia subaracnóide aneurismática: estudo prospectivo e randomizado. Tese (doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.
56. Figueredo LF, Camila Pedraza-Ciro M, Sebastian Lopez-McCormick J, Javier Rueda-Esteban R, Armando Mejía-Cordovez J. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage associated with small aneurysms in smokers and women: a retrospective analysis. *World Neurosurg X*. 2019;4:100038.
57. Stokum JA, Keledjian K, Hayman E, Karimy JK, Pampori A, Imran Z, Woo SK, Gerzanich V, Simard JM. Glibenclamide pretreatment protects against chronic memory dysfunction and glial activation in rat cranial blast traumatic brain injury. *Behav Brain Res*. 2017;333:43-53.

58. Khalili H, Derakhshan N, Niakan A, Ghaffarpassand F, Salehi M, Eshraghian H, Shakibafard A, Zahabi B. Effects of oral glibenclamide on brain contusion volume and functional outcome of patients with moderate and severe traumatic brain injuries: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *World Neurosurg.* 2017;101:130-6.
59. Eisenberg HM, Shenton ME, Pasternak O, Simard JM, Okonkwo DO, Aldrich C, He F, Jain S, Hayman EG. Magnetic resonance imaging pilot study of intravenous glyburide in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2020;37(1):185-93.
60. Pergakis M, Badjatia N, Chaturvedi S, Cronin CA, Kimberly WT, Sheth KN, Simard JM. BIIB093 (IV glibenclamide): an investigational compound for the prevention and treatment of severe cerebral edema. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019;28(12):1031-40.
61. Jiang B, Li L, Chen Q, Tao Y, Yang L, Zhang B, Zhang JH, Feng H, Chen Z, Tang J, Zhu G. Role of glibenclamide in brain injury after intracerebral hemorrhage. *Transl Stroke Res.* 2017;8(2):183-93.
62. Hänggi D, Etminan N, Mayer SA, Aldrich EF, Diringner MN, Schmutzhard E, Faleck HJ, Ng D, Saville BR, Macdonald RL; NEWTON Investigators. Clinical Trial Protocol: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Efficacy, and Safety Study Comparing EG-1962 to Standard of Care Oral Nimodipine in Adults with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage [NEWTON-2 (Nimodipine Microparticles to Enhance Recovery While Reducing TOxicity After SubarachNoid Hemorrhage)]. *Neurocrit Care.* 2019;30(1):88-97.

63. Stienen MN, Visser-Meily JM, Schweizer TA, Hänggi D, Macdonald RL, Vergouwen MDI; Unruptured Intracranial Aneurysms and SAH CDE Project Investigators. Prioritization and timing of outcomes and endpoints after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in clinical trials and observational studies: proposal of a Multidisciplinary Research Group. *Neurocrit Care*. 2019;30(Suppl 1):102-13.
64. Apolinario D, Dos Santos MF, Sasaki E, Pegoraro F, Pedrini AVA, Cestari B, Amaral AH, Mitt M, Müller MB, Suemoto CK, Aprahamian I. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Memory Index Score (MoCA-MIS) in Brazil: Adjusting the nonlinear effects of education with fractional polynomials. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(7):893-9.
65. Powell J, Kitchen N, Heslin J, Greenwood R. Psychosocial outcomes at three and nine months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage: predictors and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(6):772-81.
66. Sheth KN, Petersen NH, Cheung K, Elm JJ, Hinson HE, Molyneaux BJ, Beslow LA, Sze GK, Simard JM, Kimberly WT. Long-term outcomes in patients aged ≤ 70 years with intravenous glyburide from the Phase II GAMES-RP Study of Large Hemispheric Infarction: an exploratory analysis. *Stroke*. 2018;49(6):1457-63.
67. Myhren H, Ekeberg O, Tøien K, Karlsson S, Stokland O. Posttraumatic stress, anxiety and depression symptoms in patients during the first year post intensive care unit discharge. *Crit Care*. 2010;14(1):R14.
68. LaBuzetta JN, Rosand J, Vranceanu AM. Review: Post-intensive care syndrome: unique challenges in the Neurointensive Care Unit. *Neurocrit Care*. 2019;31(3):534-45.

69. Noble AJ, Baisch S, Mendelow AD, Allen L, Kane P, Schenk T. Posttraumatic stress disorder explains reduced quality of life in subarachnoid hemorrhage patients in both the short and long term. *Neurosurgery*. 2008;63(6):1095-104; discussion 1004-5.
70. Visser-Meily JM, Rhebergen ML, Rinkel GJ, van Zandvoort MJ, Post MW. Long-term health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with psychological symptoms and personality characteristics. *Stroke*. 2009;40(4):1526-9.
71. van Rijsbergen MWA, Mark RE, Kop WJ, de Kort PLM, Sitskoorn MM. Psychological factors and subjective cognitive complaints after stroke: Beyond depression and anxiety. *Neuropsychol Rehabil*. 2019;29(10):1671-84.
72. Hasan TF, Haranhalli N, Mbabuie N, Akinduro OO, Garcia OG, Rush BK, Pedraza O, Tawk RG. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A pilot study for using longitudinal cognitive and neuropsychological testing for functional outcomes. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;194:105941.

ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

Identificação do paciente:

1. Informações sócio-demográficas

Sexo: ____ (1) feminino (2) masculino

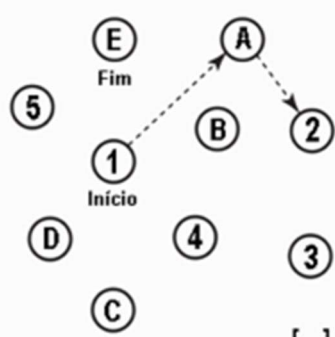
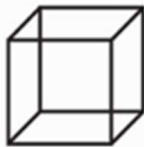


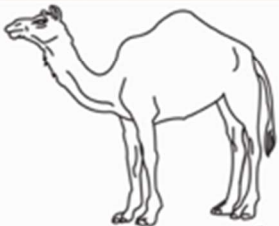
Idade: _____ anos

Qual o nível de escolaridade que você completou? _____

Isso equivale a _____ anos de estudo formal.

ANEXO 2 – MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
 Versão Experimental Brasileira Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
 Sexo: _____ Idade: _____

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

ANEXO 3 - ESCALA HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um “X” a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

A 1) Eu me sinto tenso ou contraído:

3 () A maior parte do tempo

2 () Boa parte do tempo

1 () De vez em quando

0 () Nunca

D 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

0 () Sim, do mesmo jeito que antes

1 () Não tanto quanto antes

2 () Só um pouco

3 () Já não sinto mais prazer em nada

A 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

3 () Sim, e de um jeito muito forte

2 () Sim, mas não tão forte

1 () Um pouco, mas isso não me preocupa

0 () Não sinto nada disso

D 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

0 () Do mesmo jeito que antes

1 () Atualmente um pouco menos

2 () Atualmente bem menos

3 () Não consigo mais

A 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:

3 () A maior parte do tempo

2 () Boa parte do tempo

1 () De vez em quando

0 () Raramente

D 6) Eu me sinto alegre:

- 3 () Nunca
- 2 () Poucas vezes
- 1 () Muitas vezes
- 0 () A maior parte do tempo

A 7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:

- 0 () Sim, quase sempre
- 1 () Muitas vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Nunca

D 8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:

- 3 () Quase sempre
- 2 () Muitas vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

A 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- 0 () Nunca
- 1 () De vez em quando
- 2 () Muitas vezes
- 3 () Quase sempre

D 10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- 3 () Completamente
- 2 () Não estou mais me cuidando como deveria
- 1 () Talvez não tanto quanto antes
- 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes

A 11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

- 3 () Sim, demais
- 2 () Bastante
- 1 () Um pouco
- 0 () Não me sinto assim

D 12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Um pouco menos do que antes
- 2 () Bem menos do que antes
- 3 () Quase nunca

A 13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

3 () A quase todo momento

2 () Várias vezes

1 () De vez em quando

0 () Não sinto isso

D 14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:

0 () Quase sempre

1 () Várias vezes

2 () Poucas vezes

3 () Quase nunca

ANEXO 4 - INSTRUMENTO DE RASTREIO PARA SINTOMAS DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO (SPTSS)

Idade: ___ anos e ___ meses

Sexo: ()masc ()fem

No espaço em branco antes de cada pergunta, coloque um número para dizer o quanto cada coisa tem acontecido com você durante as últimas duas semanas. Use a escala abaixo para decidir qual número colocar no espaço em branco. Coloque “0” se você nunca teve a experiência durante as últimas duas semanas, e coloque “10” se isto estava sempre acontecendo com você ou se aconteceu todos os dias durante as últimas duas semanas.

Se aconteceu algumas vezes, mas não todos os dias, coloque um dos números entre “0” e “10” para mostrar o quanto.

(nunca) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (sempre)

- ___ 1. Eu não tenho vontade de fazer coisas que eu gostava de fazer.
- ___ 2. Eu não consigo lembrar muito de coisas ruins que aconteceram comigo.
- ___ 3. Eu me sinto afastado e isolado de outras pessoas.
- ___ 4. Eu tento não pensar sobre coisas que me lembram de algo ruim que aconteceu comigo.
- ___ 5. Eu me sinto entorpecido. Eu não sinto emoções tão fortemente quanto costumava sentir.
- ___ 6. Eu tenho dificuldades em me concentrar sobre coisas ou prestar atenção em algo por um longo período de tempo.
- ___ 7. Eu tenho dificuldade em pensar sobre o futuro e em acreditar que viverei até uma idade avançada.
- ___ 8. Eu me sinto muito irritável e perco o meu controle.
- ___ 9. Eu evito fazer coisas ou estar em situações que possam me lembrar de algo terrível que aconteceu comigo no passado.
- ___ 10. Eu estou muito alerta ao ambiente que me cerca e nervoso sobre o que está acontecendo ao meu redor.
- ___ 11. Eu me encontro repetidamente lembrando de coisas ruins que me aconteceram, mesmo quando não quero pensar sobre elas.
- ___ 12. Eu fico sobressaltado ou surpreso muito facilmente e “pulo” quando eu ouço um som repentino.
- ___ 13. Eu tenho sonhos ruins sobre coisas terríveis que me aconteceram.
- ___ 14. Eu fico muito perturbado quando algo me lembra de alguma coisa ruim que me aconteceu.
- ___ 15. Eu tenho dificuldade em adormecer ou permanecer dormindo.
- ___ 16. Quando algo me lembra de alguma coisa ruim que me aconteceu, me sinto trêmulo, suado, nervoso e meu coração bate realmente rápido.
- ___ 17. De repente eu sinto como se estivesse de volta ao passado, em uma situação ruim na qual já estive, e é como se isto estivesse acontecendo tudo de novo.

SPTSS versão 1.0 Copyright Ó 1993 por Eve Carlson, Ph.D. Traduzido e adaptado por Christian H. Kristensen

ANEXO 5 - VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ANEXO 6 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa: **Glibenclamida na Hemorragia Subaracnóidea Aneurismática: impactos na performance cognitiva, no estado emocional e na qualidade de vida.**

Pesquisadores: Eberval Gadelha Figueiredo e Isabela Cóstola Windlin

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

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

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

Todos os dados coletados estarão sob o resguardo científico e o sigilo profissional.

No caso de identificação de sintomas graves, que indiquem sofrimento do paciente, a psicóloga irá realizar os encaminhamentos necessários para acompanhamento psicológico na rede de saúde.

Os instrumentos utilizados são os seguintes:

-Questionário simples de dados sócio-demográficos, como: sexo, idade, escolaridade, situação empregatícia, religião, uso de tabaco, álcool e drogas.

-MoCA: um teste de rastreio cognitivo rápido, que avalia funções cognitivas como memória de curto prazo, atenção, concentração e linguagem.

-HADS (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão): teste que avalia a presença de sintomas de ansiedade e depressão.

-Instrumento de Rastreio para Sintomas de Estresse Pós-Traumático (SPTSS): Instrumento de triagem breve, de auto-relato, que permite o rastreio de sintomas pós-traumáticos, através da identificação dos sintomas que compõem os critérios diagnósticos.

-SF-36: Questionário de avaliação de qualidade de vida.

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

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

Em qualquer etapa do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. Os investigadores são o Prof. Dr Eberval Gadelha Figueiredo e a psicóloga Isabela Cóstola Windlin, que podem ser encontrados nos endereços: Rua Doutor Enéas Carvalho de Aguiar, Instituto Central do Hospital das Clínicas (IHC), CEP 05403000, telefone (11) 2661-7152, e-mail isa.windlin@gmail.com. Considerações ou dúvidas sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661- 6442 ramais 16, 17, 18, ou (11) 2661-7585; e-mail: capesq.adm@hc.fm.usp.br

Eu, fui suficiente informado a respeito do estudo "**Glibenclamida na Hemorragia Subaracnóidea Aneurismática: impactos na performance cognitiva, no estado emocional e na qualidade de vida**" e após discutir sobre as informações acima apresentadas, concordo em

participar voluntariamente do presente estudo. Ficam claros para mim os objetivos, os procedimentos, os riscos, potenciais desconfortos, tal qual os benefícios, desse modo assino este termo de consentimento e recebo do pesquisador principal uma via rubricada.

Assinatura do participante/ representante legal

..... data __/__/__

Assinatura do pesquisador responsável

..... data __/__/__

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

1. NOME: ::.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

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

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

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

2.RESPONSÁVEL LEGAL

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

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

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

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

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