



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

JOANA CATARINA DUARTE MARTINS RATO

***TERAPÊUTICA MÉDICA DO VASOSPASMO PÓS
HEMORRAGIA SUBARACNOIDEIA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROCIRURGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROFESSOR DOUTOR MARCOS BARBOSA

MARÇO/2011

Índice	Pag
Resumo/Abstract	3
Introdução	7
Hemorragia Subaracnoideia	7
Definição	7
Epidemiologia	7
Complicações	9
Vasospasmo	10
Definição	10
Diagnóstico	11
Fisiopatologia	12
Objectivos	15
Desenvolvimento	16
Tratamento Actual	16
Tratamento Médico	16
Bloqueadores dos Canais de Cálcio	18
Tratamento Endovascular	22
Perspectivas Futuras	24
Sulfato de Magnésio	24
Antagonistas da Endotelina-1	25
Dadores de Óxido Nítrico	26
Inibidores da 5-Fosfodiesterase	28
Estatinas	29
Hidroclorato de Fasudil	30
Anti-fibrinolíticos	32
Eritropoietina	33
Anti-inflamatórios	36
<i>Anti-inflamatórios esteróides</i>	36
<i>Anti-inflamatórios não esteróides</i>	37

<i>Inibidores dos leucotrienos</i>	38
Mesilato de Tirilizade	39
N-acetilcisteína	40
Noradrenalina	41
Outras Terapêuticas	42
Terapia HHH	42
Hipotermia e Coma Barbitúrico	46
Balão Intra-aórtico	48
Conclusão	49
Bibliografia	51

Resumo

Introdução: A hemorragia subaracnoideia por rotura aneurismática tem a sua idade média de aparecimento por volta dos 55 anos, o que representa uma faixa de população ainda muito activa. Representa 25% dos anos de vida potencialmente perdidos devido a acidente vascular cerebral. O vasospasmo, uma das complicações mais frequentes, representa o factor potencialmente previsível com maior impacto no prognóstico neurológico e vital destes doentes.

Objectivos: Pretendemos fazer uma revisão da literatura, pesquisando as publicações efectuadas neste tema, dando primasia aos ensaios clínicos de publicação mais recente, de modo a contextualizar e fundamentar os dados apresentados, sistematizando o que se tem investigado em termos de tratamento médico para o vasospasmo pós hemorragia subaracnoideia.

Desenvolvimento: A terapêutica actual engloba a cirurgia do aneurisma e remoção do coágulo sanguíneo, intervenção com angioplastia de balão e angioplastia farmacológica, terapêutica com nimodipina e outros bloqueadores dos canais de cálcio e implementação do protocolo triplo H.

Uma vez que é uma área recente do conhecimento médico, ainda existem muitas lacunas por preencher em termos de tratamento, pelo que tem havido um significativo investimento na busca por novos fármacos ou utilização de fármacos conhecidos para novos fins.

Têm surgidos novos fármacos e novas utilizações para fármacos já existentes, que vêm dar esperança de um tratamento mais eficaz nesta patologia. Neste trabalho referenciamos o sulfato de magnésio, os antagonistas da endotelina-1, dadores de óxido nítrico, inibidores da 5-fosfodiesterase, estatinas, hidrocloreto de fasudil, anti-

fibrinolíticos, eritropoietina, anti-inflamatórios, mesilato de tirilazade, n-acetilcisteína e noradrenalina. Outras terapias também referenciadas são a hipotermia e o coma barbitúrico e o balão intra-aórtico.

Conclusão: Uma vez que a fisiopatologia do vasospasmo ainda não está totalmente esclarecida, torna difícil o desenho de uma abordagem dirigida. No entanto, através do conhecimento até agora reunido, têm-se explorado novas possíveis abordagens do problema.

Será necessário compreender totalmente a fisiopatologia do vasospasmo e esclarecer o interesse potencial de alguns novos fármacos.

Quanto às terapias já em utilização e em experimentação clínica, serão necessários ensaios clínicos com amostras de maiores dimensões para averiguar a eficácia e segurança dos fármacos.

Palavras-chave

Hemorragia subaracnoidea; vasospasmo cerebral; terapêutica médica; terapia triplo H

Abstract

Introduction: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage has its average age of onset around the age of 55, representing a range of population which is still very active. It represents 25% of years of potential life lost, due to stroke. The vasospasm, one of the most frequent complications, is the potentially predictable factor with greatest impact on neurological and vital outcome of these patients.

Objectives: We intend to do a literature review, searching publications made on this theme, giving primase to the most recent clinical trials, in order to contextualize and explain the data presented, systematizing what has been investigated in terms of medical treatment for vasospasm after subarachnoid hemorrhage.

Development: The current therapy includes surgery of the aneurysm and removing the blood clot, intervention with balloon angioplasty, pharmacological angioplasty and therapy with nimodipine and other calcium channel blockers and implementation of the triple H protocol.

Since it is a recent area of medical knowledge, there are still many gaps to be filled in terms of treatment, so there has been a significant investment in the search for new drugs or drugs known to use for new purposes.

There have been arising new drugs and new uses for existing ones, which have given hope for a more effective treatment of this pathology. In this work we mention magnesium sulfate, antagonists of endothelin-1, nitric oxide donors, phosphodiesterase-5 inhibitors, statins, fasudil hydrochloride, anti-fibrinolytics, erythropoietin, anti-inflammatory drugs, tirilazade mesylate, N-acetylcysteine and norepinephrine. Other therapies are also referred like hypothermia and barbiturate coma and intra-aortic balloon.

Conclusion: Since the pathophysiology of vasospasm is not yet fully understood, makes it difficult to design a targeted approach. However, through the knowledge gathered so far, new possible approaches to the problem have been explored.

It will be necessary to fully understand the pathophysiology of vasospasm and to clarify the potential interest of some new drugs.

As for the therapies already in use and under investigation, clinical trials are needed with larger samples to determine the efficacy and safety of drugs.

Key-words

Subarachnoid haemorrhage; cerebral vasospasm; medical management; triple h therapy

Introdução

Hemorragia Subaracnoideia

Definição

A hemorragia subaracnoideia espontânea (HSA) é uma entidade há muito reconhecida, caracterizada pela presença de sangue no espaço subaracnoideu. Podem ser de causa traumática ou não traumática e, dentro destas, as mais frequentes são por rotura de um aneurisma sacular, sendo sobre estas que o nosso trabalho incide.

Epidemiologia

A sua incidência foi sobrestimada até ao advento das técnicas de imagiologia intracraniana que permitiram uma clara distinção entre a HSA e outras hemorragias cerebrais. A sua incidência na maioria das populações é de 6 a 7 casos por cada 100 000 habitantes por ano. Taxas de incidência mais elevadas são encontradas no Japão e a Finlândia (16 casos por cada 100 000 habitantes) (Linn FHH, *et al*, 1996). Apesar de representarem a causa de apenas 5 a 15% dos acidentes vasculares cerebrais (AVCs), esta entidade ocorre em idades muito jovens (a idade média de aparecimento ronda os 55 anos), o que faz dela responsável por 25% dos anos de vida potencialmente perdidos devido a AVCs.

Na sua maioria (75%) são causadas por rotura aneurismática; 5% delas são causadas por malformações arteriovenosas, e, nos restantes casos, podem ser provocadas por outras patologias (Tab. I)

A sua incidência é superior na raça negra comparativamente com a caucasiana (2:1) e mais frequente em mulheres (2:1).

A taxa de mortalidade da HSA aneurismática encontra-se entre 30 a 70%, sendo que 12% morrem antes de receberem tratamento médico, 25% morrem nas primeiras 24 horas e cerca de 40 a 60% morrem nos 30 dias seguintes (Huang J, 2002; Stegmayr B, 2004).

Tab I – Causas de hemorragia subaracnoideia

Lesões inflamatórias das artérias cerebrais

- Aneurismas micóticos
- Borreliose
- Doença de Behçet
- Vasculite primária
- Poliarterite nodosa
- Vasculite de Churg-Strauss
- Granulomatose de Wegner

Lesões não-inflamatórias dos vasos intracerebrais

- Dissecção arterial
- Malformações arterio-venosas
- Aneurismas fusiformes
- Fistula arteriovenosa cerebro-dural
- Angiomas intracerebrais cavernosos
- Trombose venosa cerebral
- Doença de Moyamoya

Lesões vasculares da espinhal medula

- Aneurisma sacular da artéria espinhal
- Fístula ou malformação arteriovenosa da espinhal medula
- Angioma cavernoso da artéria espinhal

Anemia das células falciformes

Coagulopatias

Tumores

- Apoplexia pituitária
- Metástases cerebrais de mixoma cardíaco
- Glioma
- Neurinoma do acústico
- Angiolipoma
- Schwannoma do nervo craniano
- Meningiomas cervicais
- Hemangioblastoma da espinhal medula cervical
- Carcinomatose meníngea espinhal

- Melanoma da cauda equina

Drogas

- Abuso de cocaína
- Anticoagulantes

Complicações

A re-hemorragia, a hidrocefalia, a hiponatremia e o vasospasmo são as complicações mais frequentes.

O vasospasmo ocorre em cerca de 70% dos doentes com HSA, e causa isquemia cerebral sintomática em cerca de 36% dos doentes. Aumenta a mortalidade do episódio de HSA entre 1,5 a 3 vezes. (Feigin VL, *et al*, 2005)

A fisiopatologia do vasospasmo ainda não está totalmente esclarecida, embora se reconheçam diversos factores que provavelmente estarão na sua génese. É por isso difícil desenhar uma abordagem farmacológica com apenas um alvo em mente, como um inibidor enzimático ou um bloqueador de um neurotransmissor. A abordagem do problema é multifactorial.

Uma vez que é tido como o factor potencialmente prevenível com maior impacto na morbimortalidade dos doentes com HSA, tem havido um investimento na tentativa de encontrar alternativas terapêuticas eficazes e preferencialmente preventivas.

Assim, assumimos este trabalho como importante no levantamento dos fármacos e terapias em experimentação que podem vir a melhorar o resultado clínico destes doentes e a diminuir as sequelas neurológicas e com isto possibilitar uma melhor qualidade de vida.

Vasospasmo

Definição

Pode definir-se vasospasmo como uma contracção mantida da vasculatura cerebral. Apesar de ocorrer vasospasmo em outros leitos vasculares, este assume contornos únicos nos vasos cerebrais, que mesmo em condições fisiológicas têm características únicas. O vasospasmo é um factor preditivo de mau prognóstico de grande importância. Pode, no entanto, não ter qualquer tradução clínica. Em cerca de metade dos casos, manifesta-se pelo aparecimento de défices neurológicos tardios, que poderão resolver ou evoluir para enfarte cerebral, tornando-se definitivos.

A dificuldade de prever e tratar o vasospasmo prende-se com a sua etiopatogenia, até à data ainda não completamente esclarecida. Reconhece-se que a presença de sangue no espaço subaracnoideu está na base do processo, uma vez que a gravidade do processo é proporcional à quantidade de sangue extravasado.

Estão em estudo numerosas hipóteses, de modo a que se consiga encontrar um parâmetro suficientemente fidedigno que permita prever e prevenir a ocorrência desta complicação.

A incapacidade de o prevenir nos doentes para ele predispostos é outra das dificuldades reconhecidas. Uma vez que um terço dos doentes vai sofrer isquémia por vasospasmo, e sendo este o grande responsável pelas morbidades e mortalidade após a primeira semana, terá grande interesse no futuro encontrar ou desenhar actuações dirigidas de modo a prevenir a sua instalação e impedir lesões neurológicas em muitos doentes.

Ecker (1951) foi o primeiro a reportar a ocorrência de um espasmo arterial, após a HSA. Antes dele, Robertson (1947) atribuiu as lesões isquémicas cerebrais

encontradas em autópsias de doentes com HSA a prováveis “espasmos das artérias”. Apesar disso, esta associação (HSA-VSP-lesão isquémica cerebral) foi apenas comprovada em 1977, por Fisher e colaboradores. (Yahia, Z., *et al*, 2010)

Diagnóstico

O vasospasmo tem o seu pico de incidência entre o 5º e 14º dia após o episódio inicial de rotura aneurismática. Como na maioria da prática médica, o diagnóstico é inicialmente clínico. O vasospasmo pode ser assintomático, no entanto, quando se instala isquémia neuronal, surgem sintomas. Tipicamente são de instalação subaguda e vão desde sintomas inespecíficos e vagos, como sonolência, letargia e obnubilação até sinais e sintomas neurológicos como hemiplegia ou hemiparésia, distúrbios da linguagem e dos campos visuais (escotomas), diplopia ou parésias de pares craneanos. Apesar de localizados, estes sinais não são diagnósticos de qualquer processo patológico específico. Podem também surgir na re-hemorragia, na hidrocefalia, convulsões e distúrbios metabólicos. Estes diagnósticos devem então ser excluídos, utilizando meios complementares de diagnóstico. Por outro lado, a detecção dos sinais clínicos de vasospasmo pode ser difícil devido aos défices que podem surgir desde logo no episódio inicial de HSA. Mais ainda, acresce o facto da potencial utilização de sedativos, que pode complicar a tarefa da correcta avaliação clínica. Assim, o diagnóstico definitivo inclui estudos imagiológicos e sonográficos, nomeadamente doppler transcraniano e angiografia. A angiografia tem a vantagem de poder ser simultaneamente diagnóstica e terapêutica.

Estão em estudo outras modalidades imagiológicas, como a angio-TC, TC de perfusão, angio-RMN e SPECT. Estas técnicas têm vantagem em relação à angiografia, uma vez que não são invasivas e têm a capacidade de avaliar a perfusão regional, e não

apenas o diâmetro arterial ou a velocidade do fluxo. Poderemos ver no futuro estas técnicas a serem utilizadas por rotina . (Fandino, *et al*, 2007)

Fisiopatologia

O vasospasmo cerebral que sucede a hemorragia subaracnoideia tem várias particularidades farmacológicas, uma vez que ocorre na vasculatura cerebral, com particularidades anatómicas e funcionais, que a distinguem dos restantes vasos do organismo. Por outro lado, existe usualmente um hiato de tempo de vários dias entre a agressão (HSA) e a instalação da vasoconstrição.

Existe um consenso que a sua etiologia será multifactorial. Nesta visão, foi realçada a necessidade de existência simultânea de duas premissas essenciais para que o vasospasmo se instalasse (Cook, 1995):

- Os agentes deveriam estar presentes na parede arterial, sangue, ou no LCR
- Deveria existir uma explicação plausível para a sua libertação durante a HSA.

Para simplificar o processo de descrição do VSP, dividiu-se o espaço cerebrovascular em 4 compartimentos, nomeadamente o espaço subaracnoideu, o endotélio vascular, o músculo vascular liso e os nervos que providenciam a inervação a esses mesmos vasos (Fig. 1). Cada compartimento tem um papel fundamental na regulação do tónus vascular e todas estas estruturas estão alteradas na HSA.

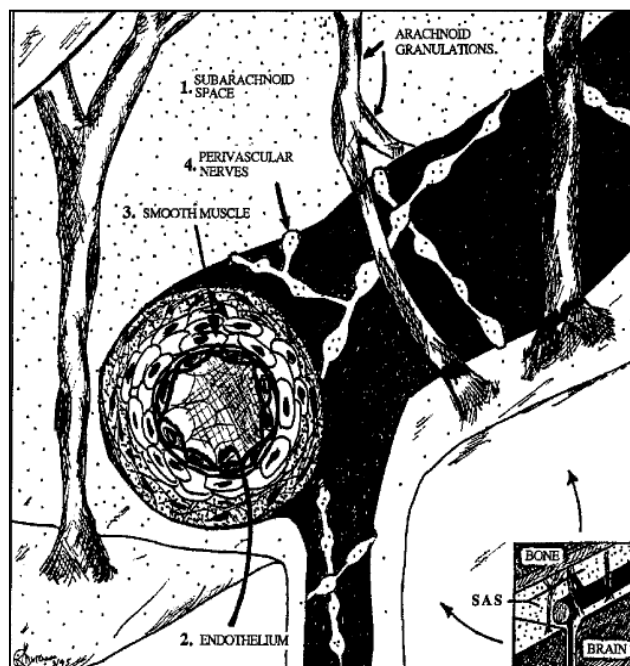


Fig. 1 – Espaço cerebrovascular; 1 – Espaço subaracnoideu; 2 – Endotélio vascular; 3 – Músculo vascular liso; 4 – Nervos perivasculares.

No que respeita ao espaço subaracnoideu, a alteração mais evidente é a presença de um coágulo sanguíneo, que contém hemoglobina oxidada, entre outros peptídeos; esta presença é a base de uma das teorias para explicar o aparecimento do VSP. Sabe-se que a gravidade e a frequência de aparecimento do VSP são proporcionais à quantidade de sangue presente. Apesar disto, provavelmente não será este factor isolado a despoletar o aparecimento de VSP (Macdonald RL, *et al*, 1991; Borsody M, *et al*, 2006).

A lesão no endotélio vascular tem importância na medida em que há diminuição da produção de óxido nítrico (NO), um estímulo à produção de endotelina (ET-1), a produção de radicais livres de oxigénio e a degradação do ácido araquidónico, um ácido gordo derivado do endotélio. Ainda não está esclarecido se a inflamação é parte de uma resposta multi-orgânica à HSA ou um se é um dos factores contribuidores para o

aparecimento do VSP. Sabe-se, no entanto, que o risco de VSP é superior na presença de uma resposta sistémica inflamatória (Yoshimoto Y, *et al*, 2001).

Em relação às alterações encontradas no músculo liso vascular, é de recordar que as alterações mais evidentes se situam ao nível do aparelho contráctil. Quer o processo de relaxamento quer o de contracção estão dependentes de energia e circulação de electrólitos. A lesão muscular gera uma alteração do normal funcionamento dos canais iónicos, nomeadamente de cálcio e potássio, o que gera uma incapacidade de funcionamento deste músculo liso vascular e consequentemente a incapacidade de relaxamento. Pensa-se ainda que os radicais livres de oxigénio têm um papel na peroxidação lipídica celular, o que possivelmente mediará mudanças estruturais da parede vascular (Vini G. Khurana, *et al*, 1997).

Por último, a inervação vascular, desempenha um papel importante na regulação do tónus e também ela sofre na HSA. Existe uma diminuição do número de fibras nervosas perivasculares, que contêm várias substâncias vasodilatadoras. Consequentemente, também esta lesão poderá contribuir para o aparecimento do VSP. (Vini G. Khurana, *et al*, 1997)

Existem várias hipóteses em estudo para explicar o aparecimento do vasospasmo. Realçamos aquela que actualmente é mais aceite. O estímulo que despoleta a cascata de eventos, que eventualmente culmina no vasospasmo, será a presença de hemoglobina no espaço subaracnoideu e de seguida, pela degradação desta, existe um envolvimento de vários processos metabólicos, implicando a existência de uma reacção inflamatória (ácido araquidónico e derivados), de uma reacção endotelial (diminuição do NO e aumento da endotelina) e provavelmente perturbação de outras vias metabólicas, que em conjunto contribuirão para o desenvolvimento do VSP. (Borsody, M, *et al*, 2006)

Objectivos

Procedemos ao levantamento de estudos e trabalhos de revisão, pesquisando diversas bases de dados reconhecidas, nomeadamente a PubMed, ScienceDirect, COCHRANE Reviews e ClinicalTrials.org. As palavras chaves utilizadas foram “subarachnoid haemorrhage vasospasm” “triple h therapy”, “cerebral vasospasm clinical trial”. Selecionamos a informação dando primazia aos dados de publicação mais recente, referenciando sempre que necessário, trabalhos mais antigos mas importantes, filtrando-os pela relevância da revista em que foram publicados, número de vezes citados e centro de proveniência dos dados e relevância do autor.

Este trabalho de revisão pretende recolher os dados da literatura relevantes nas principais áreas da investigação clínica e laboratorial, no tratamento do vasospasmo cerebral; apresenta ainda a terapia actualmente utilizada, as *guidelines* mais recentes e a base científica para a sua recomendação.

Desenvolvimento

Tratamento Actual

Até ao momento, o processo fisiopatológico que culmina no vasospasmo não está completamente esclarecido; deste modo, a actuação médica centra-se em reverter o espasmo arterial, não na sua prevenção.

As mais recentes *guidelines* (Joshua B. Bederson, *et al*, 2009) para o tratamento da hemorragia subaracnoideia e suas complicações, referem que, para o tratamento do vasospasmo, estão recomendadas as seguintes estratégias, pelos estudos existentes suportarem a sua utilização:

1. Nimodipina oral, por reduzir a morbidade pós hemorragia subaracnoideia por rotura aneurismática (Classe I, Nível de Evidência A). O valor dos outros antagonistas do cálcio quer por via intravenosa, quer por via oral ainda têm um papel incerto, de modo que não se recomenda o seu uso.
2. O tratamento do vasospasmo inicia-se com o tratamento precoce da rotura aneurismática, e, na maioria dos casos, está recomendado manter a normovolémia e evitar a hipovolémia (Classe IIa, Nível de Evidência B)
3. Uma abordagem possível ao vasospasmo cerebral sintomático é a expansão de volume plasmático (hipervolémia), indução de hipertensão e hemodiluição (terapia triplo H) (Classe IIa, Nível de Evidência B).
4. Como alternativa, a angioplastia cerebral e/ou vasodilatador intra-arterial selectivo poderá ser uma estratégia a considerar quer em conjunto com a terapia triplo H, quer isoladamente, substituindo aquela, dependendo da situação clínica (Classe IIb, Nível de Evidência B).

Existem vários níveis de intervenção possíveis, apresentados na tabela II.

Tab. II – Tipos de estratégias (adaptado de Fandino, *et al*, 2007)

Classificação das estratégias terapêuticas no vasospasmo cerebral	
Prevenção do vasospasmo	<ul style="list-style-type: none"> • Remoção do coágulo • Bloqueio da resposta inflamatória • Inativação dos espasmogéneos • Bloqueio dos espasmogéneos • Bloqueio da contracção do músculo liso vascular • Interrupção do mecanismo contráctil
Reversão do vasospasmo	<ul style="list-style-type: none"> • Angioplastia mecânica endovascular • Angioplastia farmacológica • Bloqueio da contracção do músculo liso vascular • Vasodilatadores cerebrais
Aumento da perfusão cerebral	<ul style="list-style-type: none"> • Melhoria de factores hemodinâmicos • Factores biológicos
Neuroprotecção	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos específicos para o tratamento do AVC (em investigação) • Hipotermia • Coma barbitúrico

A terapia triplo H, utilizada pela maioria dos Centros e referenciada nas *guidelines*, é apresentada no capítulo “Outras Terapias”, uma vez que não intervem propriamente no VSP, mas sim nas perturbações hemodinâmicas que aquele condiciona.

Tratamento Médico

Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio têm sido alvo de grande interesse no tratamento do vasospasmo. Dentro destes, o fármaco mais utilizados tem sido a nimodipina, uma di-hidropiridina, pela sua relativa selectividade pela vasculatura cerebral em comparação com a vasculatura sistémica. O *British Aneurysm Nimodipine Trial* (Murray, 1995), demonstrou que os doentes tratados com nimodipina oral demonstraram uma redução de 22% a 33% de lesão cerebral isquémica e 40% de redução de morbilidade. Outros estudos anteriores estão em concordância com estes resultados (Tab. III).

Yahia Z., *et al*, (2010) referem que a nimodipina oral é aceite como tratamento não só sintomático mas também preventivo para o vasospasmo, desconhecendo-se no entanto o mecanismo pela qual actua. Apesar de demonstrar uma diminuição da incidência de vasospasmo e isquémia cerebral em ensaios clínicos, tem efeitos negligenciáveis no vasospasmo angiográfico; em ratos, modelos de HSA (Mesis RG, *et al*, 2006), a nimodipina demonstrou uma melhoria da resposta comportamental, sem alterações do diâmetro vascular. Por outro lado, o tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio não dependentes da voltagem (cuja actuação é mais centrada na vasculatura que a nível neuronal), demonstrou piores resultados, apesar do aumento do diâmetro do lúmen arterial. Estes dados sugerem que a nimodipina poderá ter uma acção ao nível da microcirculação, não avaliável pela angiografia, ou uma acção neuroprotectora, bloqueando o influxo celular de cálcio a nível neuronal

A nimodipina permanece como sendo o único fármaco aprovado para a utilização no tratamento do vasospasmo. Uma meta-análise (Dorhout Mees S, *et al*, 2007), reviu 16 ensaios clínicos realizados entre 1990 e 2006, com um total de 3361

doentes. Os ensaios clínicos utilizaram a nimodipina *versus* placebo ou outros bloqueadores dos canais de cálcio. De um modo geral, os bloqueadores dos canais de cálcio diminuíram a morbidade dos doentes em estudo. Os resultados demonstraram ainda que a administração de nimodipina ou de outros antagonistas dos canais de cálcio por via intravenosa, em comparação com a administração oral, não tinha significado estatístico no prognóstico dos doentes.

Conclui ainda que, apesar de a acção da nimodipina não estar esclarecida, dado os grandes benefícios potenciais e os pequenos riscos associados a este tratamento, está actualmente recomendada a sua utilização. É recomendada a administração de 60 mg cada 4 horas, entre 14 a 21 dias após a hemorragia subaracnoidea.

Trata-se de um fármaco sem efeitos adversos major e com custos acessíveis, fazendo dele um fármaco seguro e eficaz para o tratamento do vasospasmo.

Tab. III – Ensaios clínicos com nimodipina

Estudo	Nº de doentes	Tipo de intervenção	Resultados
(Philippon J, 1986)	70	Ensaio randomizado, duplamente cego, contra placebo	Marcada redução da mortalidade e da incidência de défices isquémicos no grupo da nimodipina. Sem diferença no VSP angiográfico $p > 0,05$
(Bahheit F, 1988)	127	Ensaio randomizado, duplamente cego, contra placebo. Administração de nimodipina IV 24h após VSP	Diminuição da mortalidade e défices isquémicos (33% vs 52%) no grupo da nimodipina $p < 0,05$
(Frerebeau P, 1988)	122	Administração de nimodipina intravenosa após HSA	Diminuição de 72% de ocorrência do VSP $p < 0,05$
(Petrux KC, 1988)	154	Ensaio randomizado, duplamente cego, contra placebo. Administração de nimodipina intravenosa	Diminuição da incidência dos défices neurológicos isquémicos (6,9% vs 26,8%), melhoria do resultado clínico no grupo da nimodipina, sem diminuição da incidência do vasospasmo $p < 0,05$
(Gilsbach JM, 1990)	204	Administração de nimodipina intravenosa na dose de 2mg/h vs 3mg/h, após cirurgia nas primeiras 72 horas	Ambos os grupos demonstraram diminuição da incidência do VSP, no entanto não houve diferença entre os dois grupos $p > 0,05$

(Jan M, 1989)	127	Ensaio randomizado duplamente cego, contra placebo. Administração de nimodipina intravenosa	Diminuição do risco de ocorrência de VSP em 66% $\rho = 0,01$ diminuição de 82% da mortalidade no grupo da nimodipina $\rho = 0,05$
(Karienen P, 1999)	127	Ensaio randomizado, duplamente cego, controlado. Avaliação dos gastos hospitalares directos e anos de vida potencialmente perdidos	Nimodipina tem vantagem na relação custo benefício. $\rho < 0,05$

Em relação a outros bloqueadores dos canais de cálcio, a nicardipina é uma outra di-hidropiridina, que também demonstra alguma selectividade pela musculatura lisa. Existem vários estudos que testam a sua utilização no vasospasmo cerebral, por via intravenosa, via intra-arterial, via intratecal e, mais recentemente, estudos que utilizam implantes de nicardipina de libertação prolongada, colocados aquando do tratamento cirúrgico do aneurisma cerebral, quer intra-cisternal, quer adjacente ao coágulo sanguíneo. A grande aliciante deste fármaco é a sua utilização em termos profiláticos, onde ainda existe pouca intervenção médica realmente eficaz. Os resultados têm sido muito promissores (Tabela IV).

Tab. IV – Ensaio clínicos com nicardipina

Estudo	Nº de doentes	Tipo de intervenção	Resultados
(Flamm ES, 1988)	67	2 grupos de estudo, com perfusão contínua de nicardipina intravenosa, durante 14 dias. Dose de 0,01(34 doentes) e 0,15 mg/kg/dia (33 doentes). Follow-up com angiografia entre o 7º e o 10º dia	24% do grupo com a dose de 0,15 mg/kg/dia desenvolveu VSP; $\rho > 0,05$ 68% do grupo com a dose a 0,01 mg/kg/dia desenvolveu VSP $P > 0,05$
(Haley EC Jr K. N., 1993)	906	Ensaio duplamente cego e randomizado, nicardipina vs placebo; nicardipina iv na dose de 0,15 mg/kg/dia, durante 14 dias.	Incidência de VSP no grupo placebo: 46% Incidência de VSP no grupo da nicardipina: 32% $\rho < 0,01$ Resultados aos 3 meses semelhantes nos dois grupos.
(Shibuya M, 1994)	141	91 grupo fármaco e 50 grupo controlo; Administrada nicardipina intratecal, 2mg 3 id, durante 10 dias.	Diminuição de 26% do VSP sintomático; Diminuição de 20% do VSP angiográfico;

(Haley EC Jr K. N., 1994)	365	Ensaio duplamente cego e randomizado. Nicardipina iv, na dose de 0,15mg/kg/h vs 0,075mgkg/h, em perfusão contínua, durante 14 dias.	<p>Melhor resultado clínico no 1º mês no grupo de estudo (15%). $\rho < 0,05$ Complicações: 2 meningites; 9 queixas de cefaleias.</p> <p>Sem diferenças na incidência de VSP entre os grupos. Grupo com dose de 0,15mg/kg/h com maior % de efeitos adversos, tendo uma taxa de cumprimento do tratamento de cerca de 80%. $\rho > 0,05$</p>
(Sahuquillo J, 2000)	22	Ensaio duplamente cego e randomizado. Nicardipina 5mg/kg/h vs placebo, durante uma semana	<p>Dia 1 de tratamento - grupo do fármaco – 11,1% de suspeita de VSP - grupo controlo – 64,3% de suspeita de VSP Tempo médio de recuperação: - grupo do fármaco – 1, 22 dias - grupo controlo – 3, 33 dias $\rho = 0,023$</p>
(Kasuya H O. H., 2002)	20	Após intervenção cirúrgica por HSA, foram colocados implantes de nicardipina de libertação prolongada no local do coágulo e monitorizados por angiografia entre o 7º e o 12º dia.	<p>Um doente desenvolveu VSP sintomático e na angiografia de follow-up não foi verificado VSP em nenhum caso $\rho = 0,0077$</p>
(Badjatia N, 2004)	18	Administração de nicardipina intra-arterial	<p>Melhoria do status neurológico em 42,1%; Todos tiveram dilatação angiográfica visível $\rho < 0,001$</p>
(Kasuya H O. H., 2005)	97	Todos os doentes foram intervencionados cirurgicamente; em 69 foram colocados implantes de libertação prolongada de nicardipina.	<p>Em 6% dos doentes com implantes verificou-se VSP sintomático contra 11% daqueles que não tinham implante. 89% dos doentes com implante eram independentes aos 3 meses $\rho = 0,0146$</p>
(Barth M, 2007)	32	Todos os doentes foram intervencionados, tendo sido colocados implantes de libertação prolongada de nicardipina em 16 deles (16 doentes controlo).	<p>7% do grupo com implantes apresentou VSP (doppler TC), contra 73% do grupo controlo. $\rho < 0,05$</p>
(Krischek B, 2007)	100	Colocação de implantes de libertação prolongada de nicardipina em 100 doentes pós HSA.	<p>7% desenvolveram VSP imagiológico e 5% isquémia cerebral por VSP $\rho < 0,05$</p>
(Webb A, 2010)	42	Administração de nicardipina intraventricular	<p>Diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral (doppler TC); diminuição média de 26,3 cm/s na artéria cerebral média e de 7,4 cm/ na artéria cerebral anterior $\rho < 0,05$</p>

Outros bloqueadores dos canais de cálcio como o diltiazem ou o verapamil, têm sido menos intensamente estudados, uma vez que pertencem a classes diferentes. No entanto poderão apresentar-se como alternativas. (Feigin VL, *et al*, 2005)

Tratamento Endovascular

No que respeita ao tratamento do vasospasmo sintomático, há autores que referem que a angioplastia por balão é um procedimento a utilizar em primeira linha por intervir directamente na base anatómica do problema, em todos os segmentos arteriais com evidência de vasoconstrição e acessíveis à técnica (Corsten, L., *et al*, 2001). No entanto, no caso de vasospasmo difuso, muitas vezes apenas os vasos de grande calibre são acessíveis, sendo os mais distais inatingíveis. Desta forma, é necessária a utilização de métodos eficazes em todos os segmentos, de modo a impedir a isquémia. Nesta perspectiva, a administração de vasodilatadores intra-arteriais é considerada uma alternativa (angioplastia farmacológica).

A papaverina é um relaxante não específico da musculatura lisa, que provoca vasodilatação pela inibição das fosfodiesterases do AMPc e GMPc. O seu uso no vasospasmo foi iniciado na década de noventa (Kaku Y, *et al*, 1992). Apesar de promissora, pois há séries que documentam um aumento do diâmetro do lúmen arterial após a sua administração entre os 67 e os 98%, bem como um aumento significativo da oxigenação cerebral, o seu uso tem vindo a ser questionado, devido à sua curta semi-vida, efeitos secundários importantes (aumento da pressão intracraniana), que podem condicionar e diminuir a perfusão capilar e o retorno venoso a nível da microcirculação. É criticada ainda a pouca melhoria do prognóstico neurológico que a sua utilização acrescenta, que contrasta com a dilatação arterial que é obtida. (Uhl E, *et al*, 2003). Muitos centros fazem actualmente terapêutica combinada com angioplastia com balão e

papaverina intra-arterial. Apesar da terapêutica com papaverina ser largamente utilizada e muito estudada, outros vasodilatadores têm sido testados como alternativa, de modo a evitar os efeitos secundários da papaverina (aumento súbito da pressão intracraniana, trombocitopenia, hipotensão, convulsões, defices neurológicos transitórios, cegueira monocular por atingimento da artéria oftálmica, embolização por percipitação da papaverina e agravamento paradoxal do vasospasmo). Entre as alternativas em estudo encontram-se a nimodipina e a nicardipina (Badjatia N, *et al* 2004), o verapamil (Jun P, 2010), o milrinone (Fratricelli AT, 2008) e o fasudil (Iwabuchi S, 2011).

Perspectivas Futuras

Sulfato de Magnésio

A terapêutica com sulfato de magnésio já demonstrou segurança e eficácia na prevenção de complicações neurológicas em doentes obstétricas com eclâmpsia. Acresce ainda que a actividade neuroprotectora do magnésio verificada em experimentação animal, em modelos de isquémia, convulsões e HSA justificou a sua utilização em ensaios clínicos.

A hipomagnesiémia ocorre frequentemente em doentes hospitalizados e está relacionada com mau prognóstico. Está frequentemente presente após HSA e está associada à sua gravidade. O sulfato de magnésio é um fármaco com fácil utilização, baixo custo e bom perfil de segurança. No entanto, a dose alvo a atingir no LCR permanece desconhecida.

WM., van den Bergh, *et al*, 2003, verificaram a presença de hipomagnesiémia em 38% dos doentes com HSA. A presença de hipomagnesiémia entre o segundo e décimo segundo dia após a hemorragia estava associada à presença de vasospasmo clínico. No entanto, a hipermagnesiémia enquanto factor predictivo independente de vasospasmo ainda é discutível e contestada. Collignon FP, *et al*, 2004, num ensaio clínico conduzido em 128 doentes, não encontrou qualquer diferença estatisticamente significativa nos níveis de magnesiémia nos doentes que desenvolveram vasospasmo sintomático ou outras complicações.

Para além da possível associação com o vasospasmo, o uso do sulfato de magnésio baseia-se nas suas propriedades vasodilatadoras e neuroprotectoras. O sulfato de magnésio pode prevenir o vasospasmo por diversos mecanismos. O aumento do influxo de ATP intracelular poderá diminuir a despolarização isquémica e limitar a zona

de enfarte. O magnésio também é inibidor da libertação pré-sináptica e é um antagonista não-competitivo dos receptores NMDA pós-sinápticos. É ainda vasodilatador, por inibir a contracção muscular lisa mediada pelos canais de cálcio. Por último, o magnésio aumenta a contractilidade cardíaca, o que pode melhorar a perfusão cerebral. (Veyna RS, *et al*, 2002)

Estudos piloto, de menor dimensão (Veyna RS, *et al*, 2002; Boet R, *et al*, 2005), demonstraram uma tendência para melhores resultados clínicos com a utilização de sulfato de magnésio. No primeiro estudo, apesar de se verificar uma tendência para uma diminuição do VSP sintomático, esta não foi estatisticamente significativa ($p = 0,41$); no segundo estudo houve diferença estatisticamente significativa no resultado clínico do grupo tratado com sulfato de magnésio ($p < 0,05$). Uma meta-análise de ensaios clínicos em que foi utilizado sulfato de magnésio aponta que a sua utilização diminui o risco de vasospasmo e de défice neurológico (Ma, L, *et al*, 2010). Por outro lado, o estudo IMAGES (Intravenous Magnesium Efficacy on Stroke Trial) (Muir, K, *et al*, 2004), não demonstrou qualquer benefício da administração de sulfato de magnésio na mortalidade, morbidade ou risco de desenvolver vasospasmo. No entanto, neste estudo, a administração do fármaco ocorreu nas 12 horas que se seguiram à hemorragia, o que está deslocado com o pico de incidência do vasospasmo.

Antagonistas da Endotelina-1

A descoberta da endotelina-1 (ET-1) é recente. Em 1988 Yanagisawa relatou o isolamento, purificação e caracterização da ET-1 de uma cultura de células endoteliais bovinas (Yanagisawa, *et al*, 1988). A observação inicial de que a ET-1 tinha uma actividade mais duradoura e dez vezes mais vasoconstrictora que a angiotensina II, rapidamente estabeleceu a sua importância como reguladora major da pressão arterial.

Existem dois receptores para a ET-1, ET_A e ET_B. Os primeiros regulam a vasoconstrição dos vasos sanguíneos; os segundos estão presentes noutros órgãos e tecidos como o cérebro, a aorta, células musculares lisas, o pulmão e células vasculares renais, que levam à produção de substâncias vasodilatadores como a prostaciclina e o NO, através das quais se modela a resposta vasoconstrictora.

A ET-1 tem sido ligada à ocorrência do vasospasmo (Mascia L, 2001) e pensa-se que terá um papel major na sua instalação.

Os antagonistas da ET-1 já são utilizados desde 2008 na prática clínica, na hipertensão pulmonar refractária ao tratamento. É, por isso, apelativa a investigação e investimento em novos fármacos, antagonistas da endotelina-1, que sejam aplicáveis ao vasospasmo cerebral.

Actualmente, para o Clazosentan, um antagonista selectivo dos receptores ET_A, que revelou resultados animadores em estudos de fase II (Vajkoczy P, *et al*, 2001) estão a decorrer dois estudos de fase III, randomizados, duplamente cegos e com controlo de placebo (CONSCIOUS e CONSCIOUS-2, Macdonald RL & Investigators, 2008; Tam AK, *et al*, 2010).

Outros antagonistas da ET-1 estão em estudo, nomeadamente o TAK-044, que num estudo de fase II demonstrou bom perfil de segurança e tolerabilidade e resultados estatisticamente significativos na redução da incidência e consequências do vasospasmo pós-HSA (Shaw MD, *et al*, 2000).

Dadores de Óxido Nítrico

O óxido nítrico (NO) é conhecido desde 1987 (Palmer RMJ, *et al*, 1987) como vasodilatador, anteriormente referido como factor de relaxamento derivado do endotélio (EDRF). É um importante mensageiro intracelular, regulador da hemodinâmica cerebral

e periférica. Esta molécula é formada a partir da L-arginina, pelas isoformas da enzima NO-sintetase, a NO-sintetase endotelial e a NO-sintetase neuronal. O NO tem um papel crucial na regulação do fluxo sanguíneo cerebral, na viabilidade celular e na protecção neuronal contra factores patogénicos associados a isquémia, trauma e hemorragia. A libertação tónica do NO é um importante regulador do fluxo sanguíneo cerebral basal; a inibição da NOS leva à constricção das artérias cerebrais e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral.

Daqui se percebe a razão do investimento na investigação de fármacos que possam actuar a este nível, mantendo níveis elevados de óxido nítrico, levando à vasodilatação.

Recentemente, um pequeno estudo que envolveu dez doentes com vasospasmo pós-HSA, confirmado por doppler transcraniano, revelou bons resultados na utilização do nitroprussiato de sódio. Todos os doentes no grupo em estudo mostraram uma melhoria das velocidades registadas no doppler transcraniano após a administração intraventricular do nitroprussiato de sódio (Agrawal A, *et al*, 2009). Os efeitos adversos mais pronunciados e frequentes foram os vómitos e a hipotensão sistémica. Resultados semelhantes foram obtidos por Kumar R, *et al*, em 2003, onde numa população de dez doentes com vasospasmo refractário ao tratamento médico, após a administração intratecal de nitroprussiato de sódio, todos, no espaço de 3 dias, mostraram melhoria do vasospasmo. No entanto, publicações anteriores são controversas neste aspecto, nomeadamente um estudo publicado por Raabe A, *et al*, em 2005, revela que a administração intraventricular de nitroprussiato de sódio pode reverter o vasospasmo, mas os seus efeitos são muito variáveis e inconstantes.

Outro fármaco em estudo no vasospasmo é a nitroglicerina. Em 2003, Walter S. *et al*, publicaram um artigo sobre a utilização de nitroglicerina transdérmica, com resultados muito favoráveis nos cinco doentes em estudo. A mesma via de

administração de nitroglicerina e resultados semelhantes foram obtidos por Reinert M, *et al*, 2004.

Um outro fármaco, o nitrito de sódio, está actualmente a ser alvo de um ensaio clínico, de fase II (Pluta RM, *et al*, 2011). Pretende-se provar que a administração de nitrito de sódio após HSA pode eficazmente prevenir o vasospasmo. Este fármaco teve resultados promissores na experimentação animal (Pluta RM D. A., *et al*, 2005).

Inibidores da 5-Fosfodiesterase

O citrato de sildenafil, vardenafil e taladafil são inibidores da 5-fosfodiesterase, utilizados para o tratamento da disfunção erétil e na hipertensão pulmonar. A inibição desta enzima potencia a actuação do óxido nítrico, pela via do GMPc, o que conduz à vasodilatação. Alguns dos efeitos secundários associados à sua utilização são as cefaleias e o *flushing* facial, que ocorrem presumivelmente devido à vasodilatação cerebral que provocam. Kruise, *et al*, 2005, demonstraram a presença de 5-fosfodiesterases a nível cerebral, abrindo caminho à hipótese terapêutica.

Deste modo, têm sido alvo de experimentação animal, para se conseguir avaliar se existe de facto, vasodilatação da vasculatura cerebral com a administração destes fármacos.

Em modelos de HSA (Sansar, 2010; Gokce, 2010) foi demonstrado que o citrato de sildenafil e o vardenafil diminuem a vasoconstrição, não tendo no entanto, qualquer papel na diminuição da apoptose neuronal.

Mais estudos pré-clínicos serão necessários até se perceber se este grupo de fármacos terá ou não um papel no tratamento do VSP.

Estatinas

Pensa-se que a depleção de óxido nítrico e a disfunção da enzima óxido nítrico-sintetase endotelial (eNOS) contribui para o estabelecimento do vasospasmo. As estatinas são inibidoras da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductase e poderão ser neuroprotectoras por promoverem a expressão do mRNA da eNOS. Isto levará a um aumento da produção de óxido nítrico, com consequente dilatação das artérias cerebrais, o que se traduzirá num aumento do fluxo sanguíneo cerebral. No entanto, estes fármacos têm um reconhecido pleomorfismo de actuação, muitas vezes não totalmente claro. A sua actuação no vasospasmo provavelmente estende-se além da activação da via do NO, intervindo ainda no processo inflamatório vascular, apoptose celular, na protecção do endotélio e ainda na neuroprotecção (Yamada M, *et al*, 2000).

Apesar de estes fármacos já serem largamente utilizados na prática clínica para o controlo das dislipidémias, só recentemente têm sido associados à prevenção e neuroprotecção no vasospasmo pós-HSA. As estatinas diminuem a colesterolémia e diminuem a incidência da doença cardiovascular e cerebrovascular. Pensa-se que o seu efeito nas duas últimas será independente da diminuição do colesterol plasmático. Para além deste efeito promissor, as estatinas são fármacos com um bom perfil de segurança.

Vários estudos *in vitro* e em experimentação animal demonstraram que as estatinas aumentam o fluxo sanguíneo cerebral e diminuem a *downregulation* da enzima óxido nítrico-sintetase na presença de hipoxia. (Amin-Hanjani S, *et al*, 2001; Yamada M, *et al*, 2000). Pequenos ensaios clínicos de fase I/II têm tido respostas favoráveis na utilização de estatinas na prevenção e tratamento do vasospasmo (Tseng MY C. M., *et al* 2005, 2007 e Lynch JR, *et al*, 2005). Estes resultados não são universais. Existem estudos cuja terapêutica com estatinas não alterou o curso da doença em comparação com o placebo. (Kern M, *et al* 2009 e Vergouwen MD, *et al* 2010). O estudo

PROSPER, para a utilização das estatinas (Shepherd., 2003) demonstrou que uma terapêutica crônica com estatinas não diminuía o risco de AVC nem aumentava o fluxo sanguíneo cerebral.

A mais recente revisão da literatura publicada acerca da utilização de estatinas na terapêutica do vasospasmo (Kramer AH., 2011), refere que os estudos ainda são escassos e os resultados inconstantes, muitos deles não demonstrando qualquer melhoria na sobrevivência ou função neurológica pós-vasospasmo. Por este motivo, a terapêutica com estatinas, neste momento, não deve ser considerada, como tratamento padrão.

Actualmente estão em curso dois ensaios clínicos de fase II com a Sinvastatina para verificar a sua eficácia no tratamento e prevenção do vasospasmo. Não existem ainda grandes estudos randomizados que permitam obter dados com significado estatístico.

Hidrocloreto de Fasudil

O hidrocloreto de fasudil (fig. 2) é um potente inibidor a Rho-cinase e adicionalmente inibe outras cinases celulares. A Rho-cinase tem um importante papel em várias funções celulares, incluindo a contração vascular do músculo liso, proliferação e migração celular, bem como na mobilização de células inflamatórias.

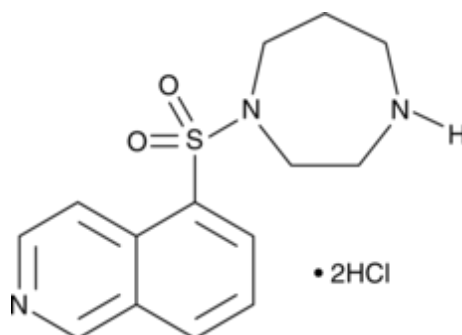


Fig. 2 – Hidrocloreto de fasudil

Apesar de se conhecer que a via das Rho cinases e da proteína cinase C estão envolvidas na fisiopatologia do vasospasmo, o mecanismo pela qual a HSA activa estas vias é ainda desconhecido, no entanto vários dados apontam no sentido de que a oxihemoglobina terá um papel fundamental neste aspecto. Wickman G, *et al*, 2003, demonstraram que as células do endotélio cerebral de coelhos respondiam contraindo-se de igual forma quando expostas à oxihemoglobina e quando sujeitas à activação da via da Rho-cinase. Ambas as respostas foram inibidas pela administração do hidrocloreto de fasudil, o que é mais um dado a favor do papel da oxihemoglobina na instalação do vasospasmo e uma nova possibilidade de abordagem terapêutica.

Ao inibir a Rho-cinase demonstrou uma diminuição da contracção da musculatura vascular e diminuição da pressão arterial pulmonar em vários modelos animais. Foi inicialmente estudada para utilização no vasospasmo cerebral, no entanto encontrou aplicabilidade no tratamento da hipertensão pulmonar e doença anginosa coronária.

É actualmente utilizado em vários centros em doentes com hemorragia subaracnoideia para a prevenção do vasospasmo, no entanto não está totalmente demonstrada a sua eficácia e por isso a sua utilização mantém-se controversa.

Os estudos até à data efectuados com número de doentes suficientemente significativo têm tido resultados favoráveis na sua utilização e perfil de segurança.

No entanto a última meta-análise refere que ainda não existem dados suficientes para haver relevância estatística e recomendar este fármaco para utilização corrente na prática clínica, mas poderá permanecer como uma opção (Hansen-Schwartz J, 2011).

Actualmente, não estão a decorrer estudos clínicos para o hidrocloreto de fasudil.

Anti-fibrinolíticos

Sabendo que um dos prováveis factores desencadeantes do vasospasmo é a presença do coágulo sanguíneo no espaço subaracnoideu, uma das estratégias a adoptar poderia passar pela administração de fármacos que permitam a dissolução desse mesmo coágulo. Os fibrinolíticos são um grupo de fármacos activadores do plasminogénio usados na terapêutica da trombose para dissolver rapidamente a rede de fibrina e assim dissolver os trombos. No entanto, a trombólise só é eficaz se a administração ocorrer pouco após a formação do coágulo. A sua utilidade na hemorragia subaracnoideia e prevenção do vasospasmo ainda está a ser investigada. O fibrinolítico mais vezes estudado é a urokinase. Kodama N, *et al* (2000), efectuou um ensaio clínico de pequena dimensão em 217 doentes com HSA com risco elevado de desenvolver VSP sintomático, aos quais se administrou profilaticamente, às 72 horas, por irrigação das cisternas da base, urokinase (120 U/L). Adicionou ainda, à administração de urokinase, ácido ascórbico, na medida em que é um antioxidante e ajudaria a degradar a oxihemoglobina. Os resultados foram promissores: apenas 6 doentes (2,76%) desenvolveram VSP sintomático, dos quais apenas 2 (0,92%) ficaram com sequelas da isquémia cerebral ($p < 0,05$). Um total de 8 doentes (3,69%) apresentaram efeitos adversos, 2 deles (0,92%) apresentaram convulsões durante a administração, 2 (0,92%) desenvolveram meningite e 4 (1,84%) sofreram hemorragia intracraniana. Nenhum ficou com sequelas. Um estudo mais pequeno (28 doentes) de Sasaki T, *et al*, (2000), apenas com administração de urokinase, teve resultados semelhantes ao anterior.

Mais recentemente, Yamamoto T, *et al* (2010), utilizou tisocinase intracisternal, num estudo com 60 doentes, dividindo-os em 3 grupos, um com administração permanente, um com administração intermitente e um grupo controlo. O fármaco foi igualmente administrado às 72 horas, e mais uma vez houve diminuição

estatisticamente significativa da incidência do vasospasmo nos grupos que receberam o fibrinolítico.

Os fibrinolíticos são fármacos promissores para utilização na prevenção do vasospasmo, no entanto temos a apontar os estudos de pequena dimensão a que foram sujeitos, a via de administração particularmente invasiva, e o facto da sua utilização implicar a clipagem prévia do aneurisma.

Eritropoietina

A eritropoietina (EPO) é uma sialoglicoproteína, de 165 aminoácidos, com um peso molecular de 34 kDa (fig. 3).

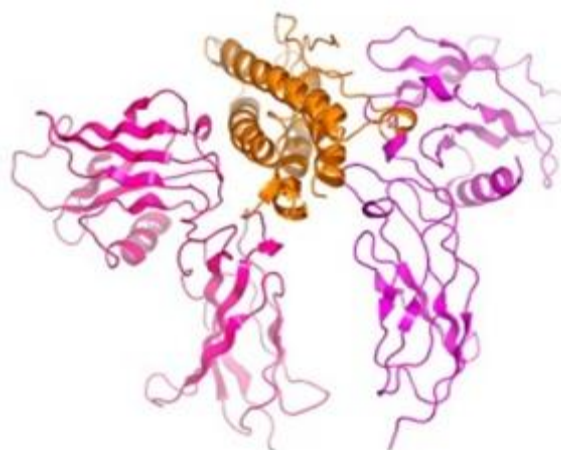


Fig. 3 – Eritropoietina

É reconhecida como o principal estimulador da eritropoiese. Sintetizada pelos hepatócitos durante a vida fetal, e pelos fibroblastos tubulares renais na vida adulta, tem sido alvo de investigação, quer clínica, quer experimental, uma vez que se reconhece que o seu papel irá muito além da estimulação da produção eritrocitária (Fisher, 2003). O principal estímulo para o aumento da sua produção é a presença de hipóxia. Muitos dos processos adaptativos do organismo perante a hipóxia são baseados na regulação transcripcional, pelos *hypoxia-inducible factors* (HIF -1 e HIF-2). Os alvos dos HIF

incluem genes envolvidos na angiogenese, regulação vasomotora, metabolismo energético e apoptose, bem como a eritropoiese. A expressão da EPO, regulada pelo oxigénio, é controlada pelo HIF-1 (Wanner RM, 2000). O HIF-1 é activado a níveis importantes em termos fisiológicos, garantido uma resposta rápida e adequada perante a hipóxia.

Foi demonstrada a presença de EPO e receptores da EPO no córtex cerebral, cerebelo, hipocampo, pituitária e espinhal medula (tabela V). Também foi demonstrada a presença de mRNA da EPO no sistema nervoso central, o que significa que existe produção local de EPO. Foi ainda evidenciado o seu papel neuroprotector, quer *in vitro*, quer *in vivo*. O mecanismo pelo qual exerce esta neuroprotecção ainda não é totalmente claro. No entanto parece prender-se com a redução da toxicidade do glutamato, aumento da produção de factores neuronais anti-apoptóticos, redução da lesão mediada pelo óxido nítrico, efeitos anti-inflamatórios e propriedades anti-oxidantes.

Tab. V – Locais de presença da EPO e receptores da EPO no SNC

Tipos celulares	EPO				Receptores da EPO				Referências
	Animal		Humano		Animal		Humano		
	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	
Neurónios	+	+	-	+	+	+	+	+	Bernaudin et al. (1999, 2000); Siren et al. (2001b); Nagai et al. (2001)
Astrócitos	+	+	+	+	+	+	+	+	Masuda et al. (1994, 1997); Marti et al. (1996); Bernaudin et al. (1999, 2000); Siren et al. (2001b)
Células microgliais	NA	NA	-	NA	NA	NA	+	NA	Nagai et al. (2001)
Oligodendrócitos	-	NA	-	NA	+	NA	-	NA	Nagai et al. (2001); Sugawa et al. (2002)
Células endoteliais	-	?	NA	?	+	+	+	+	Anagnostou et al. (1994); Yamaji et al. (1996); Brines et al. (2000)

+, expressão detectada, -, sem expressão; NA, não analisado; ?, não comprovado

Vários estudos demonstram que quando se bloqueia a síntese de EPO a nível do SNC, as células são muito mais sensíveis à lesão pela hipóxia. (Bernaudin M. *et al*, 1999)

Em termos clínicos, a administração de EPO intratecal é muitas vezes impraticável em humanos e a capacidade da EPO ultrapassar a barreira hematoencefálica é pequena mas, no entanto, indispensável para que tenha interesse na prática. Foi demonstrado que com a administração de doses mais elevadas essa passagem ocorre e é mensurável. (Brines, *et al*, 2000)

Em 2007, foi conduzido um ensaio clínico duplamente cego e randomizado, de modo a avaliar o impacto da EPO recombinante (rhEPO) em doentes, após a HSA (Springborg JB, *et al*, 2007). 73 doentes foram tratados ou com rhEPO intravenosa, na dose de 500 U/kg/dia ou placebo, durante 3 dias. No entanto, os autores não conseguiram chegar a nenhuma conclusão definitiva, facto que atribuíram à pequena dimensão da amostra.

Mais recentemente, Tseng MY, *et al*, (2009), apresentou os resultados de um segundo estudo, duplamente cego e randomizado, no qual participaram 80 doentes com HSA espontânea, que receberam placebo ou 90 000 U de EPO, durante 48 horas. Avaliaram a incidência de VSP através de Doppler TC. Foi avaliado o resultado clínico após a alta e aos 6 meses. Os resultados indicam que apesar do tratamento com EPO não diminuir a incidência do VSP, este reduz significativamente a incidência de VSP sintomático grave, com défices isquémicos. Os doentes no grupo tratado com EPO tinham também um melhor estado clínico na alta. No entanto, no *follow-up* aos 6 meses, tinham resultados clínicos semelhantes ao grupo controlo. Não se encontraram diferenças em termos de efeitos secundários entre os dois grupos.

Estes estudos são passos importantes para o benefício potencial e avaliação da segurança do tratamento com EPO para o VSP.

Anti-inflamatórios

O bloqueio da resposta inflamatória recuperou importância na investigação de possíveis terapêuticas do VSP, dado o recente reconhecimento de que a resposta inflamatória à HSA será determinante na etiopatogenia do VSP cerebral.

A sustentar esta teoria surge que existe adesão e migração leucocitária durante o VSP e as artérias, uma semana após a HSA, estão infiltradas de leucócitos e aumento da síntese de leucotrienos vasculares. Foram identificadas moléculas de adesão celular (CAMs) específica – ICAM e LFA-1. O aumento das CAMs após a HSA leva à diapedese leucocitária para o espaço subaracnoideu. Estes leucócitos conduzem à libertação de endotelinas e radicais livres de oxigénio, que levam à diminuição da eNOS e poderão conduzir ao VSP (Dumont AS, *et al*, 2003; Kaisorn L. Chaichana MD, 2008).

Agentes anti-inflamatórios que demonstraram impedir este extravasamento leucocitário demonstraram no modelo de HSA que podem diminuir a incidência de VSP. Outros agentes anti-inflamatórios têm sido há muito testados.

Anti-inflamatórios esteróides

Dentro dos anti-inflamatórios esteróides, a metilprednisolona tem sido o mais estudado e investigado, com resultados favoráveis na experimentação animal. Um estudo de Chyatte D, *et al*, (1987), teve resultados muito favoráveis com a administração de metilprednisolona em 21 doentes. Gomis P, *et al* (2010), conduziram um ensaio duplamente cego, randomizado com metilprednisolona intravenosa, em 91 doentes com HSA pós rotura aneurismática. Concluíram que apesar de não diminuir a

incidência do VSP, este simples tratamento reduziu para metade a percentagem de doentes com mau estado clínico após um ano do episódio (34% vs. 15%). Será mais uma possibilidade terapêutica a considerar, no entanto são necessários mais estudos.

Anti-inflamatórios não esteróides

O ibuprofeno é um AINE muito utilizado na prática clínica, com um bom perfil de segurança e utilização. Sabe-se que inibe a expressão da ICAM, interrompendo assim a interação endotélio-célula inflamatória. Frazier, *et al*, 2004, demonstraram no modelo animal que o tratamento com um polímero de ibuprofeno colocado na cisterna magna, 30 minutos ou 6 horas após HSA, prevenia significativamente o VSP. O mesmo grupo de estudo, demonstrou em 2005 que o ibuprofeno inibia a ICAM-1 endotelial.

Não existem, no entanto, ensaios clínicos que visem a utilização desta terapia.

Inibidores dos leucotrienos

Sabe-se que o metabolismo do ácido araquidónico e a via dos leucotrienos estão envolvidos no desenvolvimento do VSP. Estes promovem a contracção do músculo liso e a quimiotaxia e agregação neutrofílica (fig. 4).

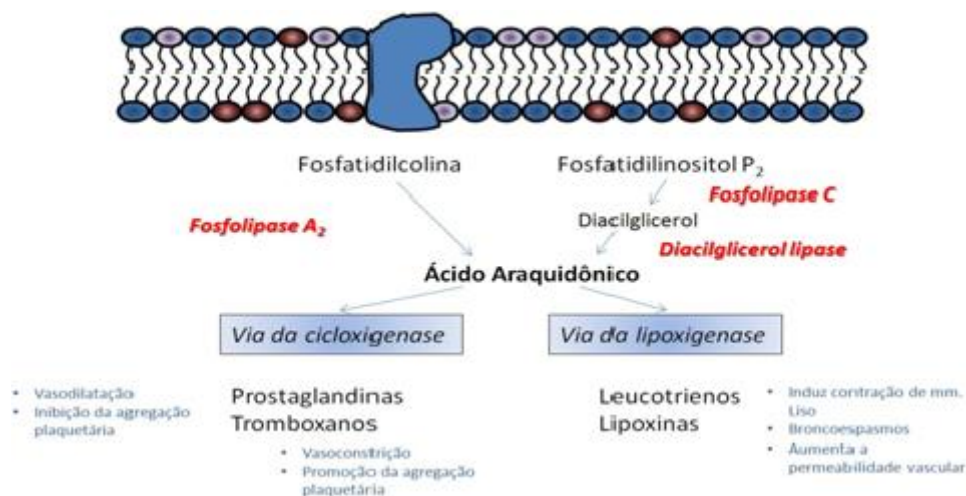


Fig. 4 – Metabolismo do ácido araquidônico

Os inibidores da 5-lipoxigenase têm sido testados em modelos de HSA, com resultados muito positivos, diminuindo marcadamente a incidência de VSP (MD Barbosa, *et al*, 2001). Ainda não existem dados clínicos para estes fármacos.

Mesilato de Tirilazade

O mesilato de tirilazade é um esteróide, não glicocorticóide, constituído por vinte e um amino ácidos, que possui uma actividade antioxidante múltipla, nomeadamente através da inibição da peroxidação lipídica, facilitando a actuação das propriedades antioxidantes da vitamina E, estabilização da membrana celular e é ainda *scavenger* de radicais livres de oxigénio. É um composto muito lipofílico, que tem uma elevada afinidade para o endotélio vascular e demonstrou proteger a barreira hemato-encefálica em situações de traumatismo e de hemorragia sub-aracnoideia. (Jang YG, *et al*, 2009)

A redução do vasospasmo está relacionada com redução da peroxidação lipídica no coágulo sanguíneo subaracnoideu. O tirilazade, para além de diminuir o espasmo nos vasos de grande calibre, tem ainda efeito na diminuição da hipoperfusão microvascular.

O tirilazade demonstrou ter um efeito neuroprotector em modelos pré-clínicos de hemorragia sub-aracnoideia, uma vez que diminuía a incidência de vasospasmo cerebral, determinava um menor compromisso da barreira hemato-encefálica, diminuição da isquémia pós-traumática, diminuição da formação do edema cerebral e uma promovia uma maior recuperação da função neurológica pós-evento. (Jang YG, *et al*, 2009)

Um estudo clínico de fase III Europeu/Australiano/Neo-Zelandês para o tirilazade, que pretendeu demonstrar a eficácia do mesmo, demonstrou que o grupo que recebeu a dose mais elevada de tirilazade (6,0 mg/kg/dia em 4 doses), teve uma redução de 43% de mortalidade aos 3 meses, 28% menos de incidência de vasospasmo e 48% de

aumento do número de doentes que retomaram profissões a tempo inteiro, o que traduz um aumento muito significativo na qualidade de vida posterior (Kassell NF, *et al*, 1996)

Jang YG, *et al*, 2009 realizou uma meta-análise de cinco ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos, controlados com placebo, contando com um total de 3797 doentes com hemorragia subaracnoideia, que utilizaram o tirilazade de modo a avaliar a sua função na diminuição da incidência do vasospasmo, morbimortalidade pós hemorragia sub-aracnoideia e isquémia cerebral pós hemorragia subaracnoideia. Após tratamento estatístico dos dados, verificou-se que a utilização do tirilazade diminuía a incidência de vasospasmo sintomático sem, no entanto, haver diferença no que diz respeito ao resultado clínico final de ambos os grupos. Serão necessários mais estudos para perceber o porquê da dissociação entre diminuição do vasospasmo e igual morbimortalidade. Uma das razões poderá estar nas doses utilizadas, que diferiram de estudo para estudo, no diferente metabolismo farmacológico que difere entre os géneros (o fármaco é mais rapidamente metabolizado em mulheres) e interações com fármacos anti-convulsivantes, nomeadamente a fenitoína.

N-acetilcisteína

Como já referido, a produção exagerada de radicais livres, e consequente peroxidação lipídica, foi reportada como provavelmente ligada à fisiopatologia do VSP. A célula tem mecanismos de defesa contra o stress oxidativo, dos quais, um dos mais importantes é a glutatona. A n-acetilcisteína é um precursor da glutatona. Tem efeitos anti-inflamatórios e um potencial efeito neuroprotector. Este último, foi investigado na isquémia cerebral e da espinhal medula, em doenças neurodegenerativas e em lesões traumáticas do SNC. Estão a dar-se os primeiros passos na investigação da sua aplicação no VSP.

Os primeiros estudos de experimentação animal, em modelos de HSA têm tido resultados muito promissores, mostrando diminuição da incidência de VSP nos animais tratados com n-acetilcisteína (Güney, *et al*, 2009).

Uma vez que é um fármaco já utilizado na prática clínica, tem-se desde já conhecido o perfil de segurança do mesmo, bem como o seu reduzido custo. Será ainda necessária mais investigação básica acerca do seu papel no SNC para se avançar para um possível ensaio clínico.

Noradrenalina

O uso de catecolaminas no VSP tem sido alvo de controvérsia. Existem poucos dados na literatura acerca do efeito das catecolaminas na vasculatura cerebral. Se por um lado é sabido que a noradrenalina (NA) causa uma vasoconstrição sistémica, por outro ela continua a ser utilizada para induzir hipertensão sistémica no decorrer da terapia triplo H sem induzir ou agravar os defeitos isquémicos cerebrais. Há estudos que apontam para a hipótese dela induzir uma vasodilatação cerebral.

A sua utilização ainda está a ser estudada no modelo de HSA, até agora com poucos estudos, mas todos eles indicam que a NA produz vasodilatação cerebral. (Fandino, *et al*, 2007; Neuschmelting V, *et al*, 2009).

Outras Terapias

As seguintes terapias não modificam o VSP, mas sim aumentam o fluxo sanguíneo cerebral e providenciam protecção neuronal à isquémia, consequências da constricção arterial.

Terapia HHH

A base de todo o tratamento do VSP é a optimização dos factores hemodinâmicos e biológicos do doente. A terapia HHH preconiza a indução no doente de Hipertensão, Hipervolemia e Hemodiluição (Origitano TC, *et al*, 1990)

A base para a instituição desta terapia é que a manutenção de um elevado volume circulatório, bem como uma pressão arterial maior e uma menor viscosidade sanguínea, levarão ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral na presença de vasoconstricção. Apesar da pressão arterial das artérias cerebrais ter uma regulação independente da pressão arterial sistémica, sabe-se que no VSP cerebral existe uma alteração da resistência vascular dos grandes vasos do polígono de Willis. Isto leva a que a capacidade de auto-regulação, que esta circulação tem em situações normais, seja perdida. Consequentemente, o fluxo sanguíneo cerebral vai variar directamente com a pressão arterial sistémica e de acordo com a lei de Poiseuille, segundo a qual um aumento da pressão de perfusão ou uma diminuição da viscosidade aumentam o fluxo sanguíneo. A sua utilização tem sido generalizada, mas não é consensual qual dos três componentes terá maior peso no aumento do fluxo sanguíneo cerebral.

Se, a princípio, não se colocaram quaisquer dúvidas no benefício desta terapia, actualmente tem sido alvo de controvérsia. Apesar da sua eficácia no tratamento estar estabelecida, a sua utilidade na prevenção tem sido posta em causa e o seu uso por

rotina, pós- cirurgia está contraindicado (Lennihan L, *et al*, 2000; Egge A, *et al*, 2001); Rinkel GJ, *et al* 2004). Por outro lado é difícil avaliar a verdadeira eficácia da terapia; tem tido resultados inconstantes nos diversos estudos a que tem sido sujeita.

Num levantamento e revisão dos ensaios clínicos (Dankbaar & Arjen JC Sloote, 2010) que tentaram testar esta opção terapêutica verificou-se que a grande maioria dos estudos tinha uma dimensão demasiado reduzida para produzir resultados estatisticamente significativos. Por outro lado, havia uma heterogeneidade de protocolos, quer no componente da terapia tripla H instituído, quer no método utilizado para medir o fluxo sanguíneo cerebral. Na tabela VI estão apresentados os estudos revistos.

Tab. VI – Ensaios clínicos, desenho do estudo, tipo de intervenção e técnicas utilizadas (adaptado de Dankbaar, Jan W, *et al* 2010)

Estudo	Componentes da terapia tripla H	Nº doentes estudo/ controlo	Intervenção profilática/ terapêutica	Composição/grupo de intervenção	Técnica para medição do FSC/Local de medição/Timing da medição
1 (Ekelund A, 2002)	Isovolémia e hemodiluição ou hipervolémia e hemodiluição	8/0	Terapêutica	- Isovolémia: Flebotomia com infusão simultânea de 70% dextrose e 2% albumina em volumes equivalentes; - Hipervolémia (após isovolémia): autotransusão e infusão de 70% dextrose e 2% albumina	Xe SPECT/todo o cérebro/ < 24 horas
2 (Mori K, 1995)	Hipervolémia e hemodiluição	51/27	Terapêutica	500 ml de solução de albumina humana, 500 ml de dextrose de baixo peso molecular por dia	I-IMP <i>e.s.c./ipsilateral à craniotomia/ 5 a 7 dias</i>
3 (Yamakami I, 1987)	Hipervolémia	35/0	Profilática	500 ml de 5% de albumina em 30 minutos	Xe <i>e.s.c./ipsilateral a craniotomia/<24 horas</i>
4 (Lennihan L, 2000)	Hipervolémia	21/21	Profilática	250 ml de 5% de albumina em 2 horas	Xe <i>e.s.c./todo o cérebro/< 24horas; 5 a 7 dias/12 a 14 dias</i>
5 (Tseng MY A.-R. P., 2003)	Hipervolémia	6/0	Terapêutica	2 ml/kg de solução salina a 23,5% em 20 minutos	XeTC/todo o cérebro/< 24 horas
6 (Jost SC, 2005)	Hipervolémia	6/0	Terapêutica	15 ml/kg de solução salina a 0,9% em uma hora	PET/todo o cérebro/< 24 horas
7 (Muiselaar JP, 1986)	Hipertensão	2/0	Terapêutica	Fenilefrina (aumento médio de 33 mmHg da pressão arterial média)	Xe <i>e.s.c./todo o cérebro/< 24 horas</i>

8	(Touho H, 1992)	Hipertensão	20/0	Ambos	Infusão contínua de dopamina 7 a 15 µg/kg/min (aumento médio de 22 mmHg da pressão arterial média)	XeTC/ipsilateral à craniotomia/<24horas
9	(Darby JM, 1994)	Hipertensão	13/0	Terapêutica	Dopamina 6,2 a 20 µg/kg/min (aumento médio de 21 mmHg da pressão arterial média)	XeTC/todo o cérebro/<24 horas
10	(Origitano TC, 1990)	Triplo-H	23/0	Profilática	- Flebotomia até atingir um Ht de 30, com aumentos de 150 a 250 ml a cada 8 horas, entre 12 a 24 horas. - Infusão de 250 a 500 ml de 5% de albumina a cada 6 horas - Dopamina ou labetalol (sem discricção do aumento da pressão arterial média)	Xe, e.s.c./todo o cérebro/<24 horas
11	(Muench E, 2007)	Triplo H ou hipertensão ou hemodiluição hipervolémica	10/0	Profilática	- Norepinefrina para aumentar a pressão arterial média acima de 130 mmHg - 1000 ml de hidroxietil-starch e 1000 a 3000 ml de cristalóides.	Thermal diffusion micropobe/no território vascular distal ao aneurisma/<24 horas

No que respeita aos resultados de cada estudo, dividimo-los em dois períodos de tempo: a curto prazo – primeiras 24 horas, e dentro desta, intervenções profiláticas e terapêuticas e a longo prazo – 5 a 7 dias e 12 a 14 dias.

A curto prazo, a hipervolemia profilática não levou a alterações significativas do fluxo sanguíneo cerebral (estudos 3 e 4). O estudo 4, quando comparado com controlo não mostra diferença significativa com a aplicação da hipervolemia profilática. A hipertensão profilática (estudos 8 e 11) levou a um aumento estatisticamente significativo do fluxo sanguíneo cerebral no estudo 11. A terapia triplo H (estudos 10 e 11) levou a um aumento do fluxo sanguíneo cerebral, significativo em ambos os estudos.

Em termos terapêuticos, a curto prazo, a hipertensão determinou um aumento do fluxo sanguíneo cerebral em todos os estudos (estudos 7, 8 e 9), apesar de se verificarem valores díspares entre eles. Esta discrepância pode ser explicada, pelo facto

de terem sido utilizadas diferentes estratégias para obter a hipertensão, e os valores médios de pressão arterial atingidos também foram diferentes.

A longo prazo, a intervenção profilática com hipervolemia não condicionou aumento do fluxo sanguíneo cerebral (estudo 4), ao contrário da intervenção terapêutica (estudo 2), com resultados positivos. O grupo controlo não demonstrou aumento do fluxo sanguíneo cerebral.

A primeira conclusão a retirar desta sistematização é de que ainda é necessário um estudo controlado, com maior número de participantes para se poderem estabelecer resultados mais consistentes. Cinco dos estudos têm dez ou menos participantes e, nos restantes, nenhum deles conta com uma amostra significativa, o que condiciona vieses importantes.

Por outro lado, é necessário reconhecer que estes estudos apenas avaliam o fluxo sanguíneo cerebral, o que não significa que haja uma relação directa entre o aumento deste e um aumento da sobrevivência e diminuição das sequelas neurológicas pós HSA. O aporte de oxigénio pode não estar aumentado na terapia triplo H, apesar do aumento do fluxo, devido à hemodiluição.

Dos estudos em causa, o componente que aparentemente acarretou maiores benefícios foi o da hipertensão.

A terapia triplo H não é isenta de risco. Vários autores (Solenski NJ, *et al*, 1995; Lennihan L, *et al* 2000) reportam a uma taxa de complicações entre 10 a 20%, sendo que o edema agudo do pulmão é a mais frequente. Em termos de complicações intracranianas foram verificadas hipertensão intracraniana, exacerbação do edema cerebral, acidente vascular cerebral hemorrágico e re-hemorragia do aneurisma. No que respeita às complicações extra-cranianas, o edema agudo do pulmão ocorre em cerca de 17% dos casos, especialmente após uma hipervolemia rápida por fluidos cristalóides

(Corsten, *et al*, 2001). Outras complicações relacionadas com o aumento do volume circulante são a hiponatremia dilucional, em cerca de 3%, o enfarte agudo do miocárdio (cerca de 2%), e coagulopatias pela hemodiluição. Por este motivo, estes doentes devem estar em unidades que permitam uma monitorização e vigilância apertadas.

Hipotermia e Coma Barbitúrico

Após a instalação do VSP sintomático, uma das estratégias a adoptar será a protecção neuronal. Vários trabalhos têm surgido no sentido de que a hipotermia moderada (32° a 34° de temperatura cerebral) com ou sem coma barbitúrico, poderá servir este propósito.

O mecanismo pelo qual a hipotermia confere protecção cerebral prende-se com a redução da libertação do glutamato, neurotóxico e induzido pela isquémia, e ainda com a redução da acumulação de cálcio intracelular, o qual ajudaria a despoletar as cascatas de necrose/apoptose. Intervém ainda no sentido de diminuir a produção de radicais livres e a acidose tecidular, causada pela isquémia. Tem um papel ainda na protecção da barreira hemato-encefálica, prevenindo o edema cerebral pós-isquémico.

A hipotermia demonstrou efeitos favoráveis na hipertensão intracraniana não só no caso da HSA como também outras situações de lesão cerebral aguda, como o traumatismo craniano.

No entanto, estas estratégias devem ser reservadas aqueles doentes com VSP refractário ao tratamento médico instituído, uma vez que acarretam riscos importantes.

Nagao S, *et al*, 2003, num estudo com 8 doentes submetidos a hipotermia teve resultados positivos, em doentes com prognóstico reservado. Outro estudo (Gasser S, *et al*, 2003), com 21 doentes com HSA, com Hunt-Hess grau 4 a 5, induziu hipotermia de longa duração (>72 horas) em conjunto com o restante tratamento. 48% tiveram boa

recuperação neurológica, com uma taxa de mortalidade de 14%. Mais recentemente, surgiram dados de que a hipotermia poderá não melhorar e até prejudicar o prognóstico destes doentes. Anei R, *et al*, 2010, numa amostra de 19 doentes, 11 morreram por complicações ligadas ao VSP. Os autores referem que a hipertermia e o edema cerebral que surgiram após o reaquecimento foram factores importantes para a deterioração clínica dos doentes.

Também o coma barbitúrico, em conjunto com a hipotermia ou isoladamente demonstrou em estudos de pequenas dimensões que estaria associado a uma protecção neuronal, especialmente em doentes com mau prognóstico *ab initio*.

Um estudo de Finfer, SR e colaboradores (1999), induziu coma barbitúrico em onze (6,7%) de 164 doentes com HSA aneurismática, por apresentarem VSP sintomático grave, resistente ao tratamento médico e endovascular.

Todos os onze doentes sobreviveram. Aos 6 meses, 8 em 11 (72,7%) apresentavam boa recuperação, 2 (18,2%) sequelas moderadas e 1 (9,1%) encontrava-se em estado vegetativo. Em comparação com os dados da literature, o coma barbitúrico melhorou o prognóstico neurológico destes doentes ($p = 0,02$).

Em comum com todos os estudos, encontram-se os efeitos secundários graves que este tipo de terapia acarreta, nomeadamente o elevado risco de infecções, das quais a pneumonia é a mais frequente, mas também foram encontradas situações de choque séptico. Enfarte do miocárdio, alterações hidro-electrolíticas, trombocitopenia e falência multiorgânica, incluindo hepática, renal e cardíaca também foram descritas.

Deste modo, a utilizar-se serão terapêuticas de última linha, em doentes onde se deve pesar muito bem o risco/benefício da intervenção.

Balão intra-aórtico contrapulsátil

O balão intra-aórtico (fig. 5) é um dispositivo de polietileno acoplado a um cateter, que geralmente é inserido na aorta, via femoral.

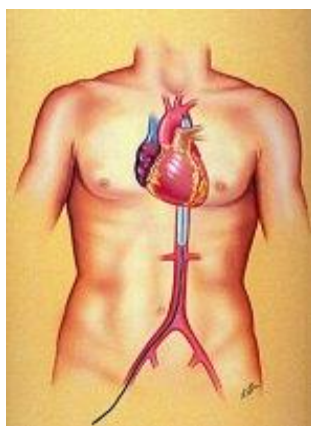


Fig. 5 – Balão intra-aórtico

O balão é guiado até à aorta descendente, a cerca de 2cm da artéria subclávia esquerda. O balão é insuflado com hélio, um gás inerte, que é absorvido para a corrente sanguínea em caso de rotura.

A contrapulsção é um termo usado para descrever a insuflação do balão em diástole e a sua desinsuflação durante a sístole. Quando o balão insufla causa “efeito de massa” no sangue dentro da aorta, quer proximal quer distalmente, Isto leva a um potencial aumento no fluxo sanguíneo coronário e potencial aumento da perfusão sistémica.

Tem sido estudada a sua potencial função no VSP quando os doentes entram em falência miocárdica e não conseguem tolerar a terapia triplo H. Se, por um lado, melhora o prognóstico por aumentar a perfusão miocárdica e diminuir a pré-carga e por isso melhora a função cardíaca, também se tem verificado que aumenta o fluxo sanguíneo cerebral, daí o seu potencial interesse no tratamento do VSP.

No entanto o conhecimento sobre a sua aplicação é ainda muito incipiente e a sua aplicação nesta patologia ainda terá que ser estudada e avaliada (Lazaridis C., *et al*, 2010).

Conclusão

A associação de défices neurológicos após HSA por rotura aneurismática à entidade patológica que é o VSP é uma descoberta relativamente recente. Deste modo ainda estão muitas questões por responder no que respeita à sua fisiopatologia e seu tratamento óptimo. O VSP continua a ser a causa mais importante de isquémia cerebral induzida por HSA.

Actualmente, o VSP é tratado com recurso à nimodipina (bloqueador dos canais de cálcio), que pode actuar também na sua prevenção, terapia triplo H e angioplastia mecânica e farmacológica.

No entanto, existe VSP refractário a estas terapêuticas, e especialmente, existe falta de opções preventivas, o que motiva uma intensa actividade de investigação, que pretende dar resposta a estes casos. Isto tem conduzido ao desbridamento de novos caminhos para o tratamento destes doentes. Fármacos como os antagonistas da endotelina, as estatinas, “dadores” de NO e novos bloqueadores dos canais de cálcio, como a nicardipina, poderão fazer parte do arsenal terapêutico disponível para impedir a instalação de isquémia cerebral, resultando em maior sobrevivência, menores comorbilidades e menos anos de vida potencialmente perdidos.

Outras terapias igualmente promissoras parecem ser o tratamento com agentes que inibam a resposta inflamatória e a terapia com EPO recombinante.

Da mesma forma, os avanços nas técnicas endovasculares e cirúrgicas, a monitorização apertada dos doentes e tratamento de suporte, são também contribuintes importantes para o resultado clínico final.

Será necessário maior conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos do VSP e também a existência de ensaios clínicos de maiores dimensões, multi-cêntricos,

prospectivos e bem desenhados para que se possam retirar conclusões correctas acerca das hipóteses em causa, que reconhecemos como um dos maiores obstáculos na investigação farmacológica.

Bibliografia

1. Agrawal, A, Patir R., Kato Y, *et al*: Role of intraventricular sodium nitroprusside in vasospasm secondary to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a 5-year prospective study with review of the literature. *Minimal Invasive Neurosurgery* , 52:5-8, 2009
2. AH., Kramer.: Statins in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview of animal research, observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses. *Acta Neurochirurgica Supplements* , 110(Pt 2):193-20, 2011
3. Amin-Hanjani, S, Stagliano, NE, Yamada M, *et al*: Mevastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in mice. *Stroke* , Apr;32(4):980-6, 2001
4. Anagnostou, A. Liu, Z-Y, Steiner, M., *et al*:. Erythropoietin-receptor mRNA expression in human endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , 91, 3974-3978, 1994
5. Anei, R., Sakai, H., Iihara, K., *et al*: Effectiveness of brain hypothermia treatment in patients with severe subarachnoid hemorrhage: comparisons at a single facility. *Neurologia Medico-Chirurgica* , 879-83, 2010
6. Badjatia, N., Topcuoglu, MA, Pryor, JC, *et al*: Preliminary experience with intra-arterial nicardipine as a treatment for cerebral vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiology* , May;25(5):819-26, 2004
7. Bahheit, F, Boyer, P. : Review of treatment of symptomatic cerebral vasospasm with nimodipine. *Acta Neurochirurgica (Wien)* , 45; 51-5, 1988
8. Barbosa, MD, Arthur AS, Louis RH, *et al*: The novel 5-lipoxygenase inhibitor ABT-761 attenuates cerebral vasospasm in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 1205-1212; discussion 1212-3, 2001
9. Barth, M, Capelle, HH, Weidauer, *et al*:Effect of nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, double-blind phase IIa study. *Stroke* , Feb;38(2):330-6., 2007
10. Bernaudin, M., Bellail, A., Marti, H., *et al*: Neurons and astrocytes express EPO mRNA: oxygen-sensing mechanisms that involve the redox-state of the brain. *Glia* , 30, 271-278, 2000
11. Bernaudin, Marti, H., Roussel, S., *et al*:. . A potential role for erythropoietin in focal permanent cerebral ischemia in mice. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism* , 19, 643-651, 1999

12. Boet, R, Chan, MT., Poon, WS, *et al.*: Intravenous magnesium sulphate to improve outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochirurgica* , 95:263- 4, 2005
13. Borsody, M, Burke, A, Coplin, W., *et al.*: Haptoglobin and the development of cerebral artery vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* , 66:634-640, 2006
14. Brines, M. L., Ghezzi P., Keenan, S., *et al.*: Erythropoietin crosses the blood–brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc. Natl.Acad. Sci. USA* , 97, 10526-10531, 2000
15. Chyatte, D, Nicholas DA, Sundt TM Jr, *et al.*: Preliminary report: effects of high dose methylprednisolone on delayed cerebral ischemia in patients at high risk for vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* , 157-60, 1987
16. Collignon, FP, Friedman, J., Piegras, DG., *et al.*: Serum magnesium levels as related to symptomatic vasospasm and outcome following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care* , 441-8, 2004
17. Cook, D. A : Mechanisms of Cerebral Vasospasm in Subarachnoid Haemorrhage. *Pharmac. Ther.* , 259-284, 1995
18. Corsten, Luke: Comtemporary management of subarachnoid hemorrhage and vasospasm: The UIC Experience. *Surgical Neurology* , 56:140-50, 2001
19. Dankbaar, Jan. W., Arjen, JC Sloote, Rinkel., Gabriel JE, *et al.*: Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Critical Care* , 14:R23, 2010
20. Darby, JM, Yonas, H., Marks, EC, *et al.*: Acute cerebral blood flow response to dopamine-induced hypertension after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* , 80: 85/-864, 1994
21. Dorhout, Mees S, Rinkel, G., Feigin, VL, *et al.*: Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* , 18, 2007
22. Dumont, AS, Dumont RJ., Chow, MM, *et al.*: Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery* , 133-5, 2003
23. Egge, A, Waterloo, K., Sjöholm, H, *et al.*: Prophylatic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subaracnoid hemorrhage: A clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery* , 49: 593-609, 2001

24. Ekelund, A, Reinsturp, P., Ryding, E, *et al*: Effects of iso- and hypervolemic hemodilution on regional cerebral blood flow and oxygen delivery for patients with vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochirurgica (Wien)* , 144: 03-12, 2002
25. Fandino, J., Fathi, T., Graupner, S., *et al*: Perspectivas en el tratamiento del vasospasmo cerebral inducido por hemorragia subaracnoideia. *Neurocirurgia* , 18: 17-27, 2007
26. Feigin, VL, Rinkel, GJE, Lawes, CM, *et al*:. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* , 273-80, 2005
27. Finfer, SR, Ferch. R., Morgan MK: Barbiturate coma for severe, refractory vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Intensive Care Medicine* , 406-9, 1999
28. Flamm, ES, Adams, HP Jr, Beck, DW, *et al*:. Dose-escalation study of intravenous nicardipine in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* , 68(3):393-400, 1988
29. Fraticelli, AT, Cholley, BP, Losser, MR, *et al*:. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* , Mar; 39 (3);893-8, 2008
30. Frazier, JL, Pradilla, G., Wang, PP, *et al*: Inhibition of cerebral vasospasm by intracranial delivery of ibuprofen from a controlled-release polymer in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* , 93-8, 2004
31. Frerebeau, P, Janny, P., Taquoi, G., *et al*: (1988). Treatment of vasospasm in aneurysmal meningeal hemorrhage using intravenous nimodipine. Multicenter cooperative study. *Neurochirurgie* , 34 (6): 383-8, 1988
32. Gasser, S, Khan, N., Yonekawa, Y, *et al*: Long-term hypothermia in patients with severe brain edema after poor-grade subarachnoid hemorrhage: feasibility and intensive care complications. *Journal of Neurosurgery and Anesthesiology* , 240-8, 2003
33. Gilsbach, JM, Reulen, H., Ljnngren, B., *et al*: Early aneurysm surgery and preventive therapy with intravenously administered nimodipine: a multicenter, double-blind, dose comparison study. *Neurosurgery* , Mar; 26 (3);458-64, 1990
34. Gokce, C, Gulsen, S., Yilmaz, C., *et al*: The effect of the sildenafil citrate on cerebral vasospasm and apoptosis following experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Journal of Neurosurgical Sciences* , 29-37, 2010

35. Gomis, P, Graftieaux, J., Sercombe, R., *et al*: Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of high-dose methylprednisolone in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* , 681-8, 2010
36. Güney, O, Erdi, F., Esen, H, *et al*: N-acetylcysteine prevents vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurgery* , Jan;73(1):42-9, 2010
37. Gul, S, Bahardir, B., Hanci, V., *et al*: Effect of vardenafil on cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Journal of Clinical Neuroscience* , 1038-41, 2010
38. Haley, EC Jr, Kassell, N., Torner, J, *et al*: A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Journal of Neurosurgery* , 78(4):537-47, 1993
39. Haley, EC Jr, Kassell, N., Torner, J., *et al*: A randomized trial of two doses of nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Journal of Neurosurgery* , 80(5):788-96, 1994
40. Huang, J, van Gelder, JM: The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery* , 1101-05, 2002
41. Iwabuchi, S, Yokouchi, T., Hayashi, M, *et al*: Intra-arterial Administration of Fasudil Hydrochloride for Vasospasm Following Subarachnoid Haemorrhage: Experience of 90 Cases. *Acta Neurochirurgica* , 179-81, 2011
42. J, Hansen-Schwartz.: Advances in treatment of cerebral vasospasm: an update. *Acta Neurochirurgica. Supplement* , 110(Pt 1):23-6, 2011
43. J., Shepherd.: Preventing the next event in the elderly: the PROSPER perspective. *Atherosclerosis Supplements* , Dec;4(5):17-22, 2003
44. Jan, M, Buchheit, F., Tremoulet, M.: Therapeutic trial of intravenous nimodipine in patients with established cerebral vasospasm after rupture of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* , Jun; 24 (6); 959-60, 1989
45. Jang, YG, Ilodigne, D., Macdonald, RL, *et al*: Metaanalysis of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care* , ;10(1):141-7, 2009
46. Joshua, B. Bederson, Sandler, Connolly Jr, Hunt, Batjer H., *et al*:. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* , 40; 994-1025, 2009

47. Jost, SC, Diringer, M., Zazulia, AR, *et al*: Effect of normal saline bolus on cerebral blood flow in regions with low baseline flow in patients with vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* , 103: 29-30, 2005
48. Jun, P, Ko, N., English, JD, *et al*: Endovascular treatment of medically refractory cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *American Journal of Neuroradiology* , 1911-6, 2010
49. JW, Fisher.: Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Experimental Biology and Medicine* , Jan;228(1):1-14, 2003
50. Kaisorn, L, Chaichana, MD, Padilla, G., *et al*: Role of inflammation (leukocyte-endothelial cell interactions) in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurgery* , 22-41, 2008
51. Kaku, Y, Yonekawa, Y., Tsukahara, T., *et al*: Superselective intra-arterial infusion of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* , Dec;77(6):842-7, 1992
52. Karienen, P, Koivukangas, P, Ohinmaa, A, *et al*:. Cost-effectiveness analysis of nimodipine treatment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *Neurosurgery* , Oct; 45(4):780-4; discussion 784-5, 1999
53. Kassell, NF, Haley, E., Apperson-Hansen,C, *et al*:. Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia, and New Zealand. *Journal of Neurosurgery* , Feb;84(2):221-8, 1996
54. Kasuya, H, Onda, H., Sasahara, A., *et al*: Application of nicardipine prolonged-release implants: analysis of 97 consecutive patients with acute subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* , May;56(5):895-902, 2005
55. Kasuya, H, Onda, H., Takeshita, M., *et al*: Efficacy and safety of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm in humans. *Stroke* , Apr;33(4):1011-5, 2002
56. Kern, M, Lam, MH, Knuckey, NW, *et al*: Statins may not protect against vasospasm in subarachnoid haemorrhage. *Journal of Clinical Neuroscience* , Apr;16(4):527-30, 2009
57. Kodama, N, Sasaki, T, Kawakami, M, *et al*: Cisternal irrigation therapy with urokinase and ascorbic acid for prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Outcome in 217 patients. *Surgical Neurology* , Feb;53(2):110-7, 2000
58. Krischek, B, Kanasuya, H., Onda, H., *et al*: Nicardipine prolonged-release implants for preventing cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage:

- effect and outcome in the first 100 patients. *Neurologia medico-chirurgica* , Sep;47(9):389-94, 2007
59. Kruuse, C, Khurana, TS, Rybalkin, SD, *et al*: Phosphodiesterase 5 and effects of sildenafil on cerebral arteries of man and guinea pig. *European Journal of Pharmacology* , 105-14, 2005
60. Kumar, R, Pathak, A., Mathurya, SN, *et al*: Intraventricular sodium nitroprusside therapy: a future promise for refractory subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm. *Neurology India* , Jun;51(2):197-202, 2003
61. Lazaridis, C, Pradilla, G., Nyquist, PA, *et al*: Intra-aortic balloon pump counterpulsation in the setting of subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, and neurogenic stress cardiomyopathy. Case report and review of the literature. *Neurocritical Care* , 101-8, 2010
62. Lennihan, L, Mayer, SA, Fink, ME, *et al*: Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid haemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke* , 31: 383-391, 2000
63. Linn, FHH, Rinkel, GJE, Algra, A., *et al*: Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* , 625-29, 1996
64. Lynch, JR, Wang, H., McGirt, MJ, *et al*: Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke* , Sep;36(9):2024-6, 2005
65. Ma, L, Lin, W., Zhang, JM, *et al*: Magnesium sulphate in the management of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a meta-analysis of prospective controlled trials. *Brain Injury* , 24(5):730-5, 2010
66. Macdonald, RL, Kassell, N, Investigators of CONSCIOUS-1, *et al*:. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke* , Nov;39(11):3015-21, 2008
67. Macdonald, RL, Weir, B.: A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* , 22:971-982, 1991
68. Marti, Hugo. H.: Erythropoietin and the hypoxic brain. *The Journal of Experimental Biology* , 207, 3233-3242, 2004
69. Mascia, L, Fedorko, L, Stewart, DJ, *et al*: Temporal relationship between endothelin-1 concentrations and cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* , 32: 1185-90, 2001

70. Masuda, S., Masaua, N, Takahata, FW, *et al*: Functional erythropoietin-receptor of the cells with neural characteristics. *Journal of Biological Chemistry* , 268, 11208-11216, 1993
71. Mesis, RG, Wang, H., Lombard, FW, *et al*: Dissociation between vasospasm and functional improvement in murine model of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery Focus* , 21:E4, 2006
72. Mori, K, Arai, H. Nakajuma, K., *et al*: Hemorheological and hemodynamic analysis of hypervolemic hemodilution therapy for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* , 26: 1620-1626, 1995
73. Muench, E, Horn, P., Bauhuf, C., *et al*: Effects of hypervolemia and hypertension on cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Critical Care Med*, 2007
74. Muir, KW, Lees, K., Ford, I. *et al*: Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet* , Feb 7;363(9407):439-45, 2004
75. Muizelaar, JP, Becker DP. : Induced hypertension for the treatment of cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. Direct effect on cerebral blood flow. *Surgical Neurology* , 25: 31/-325, 1986
76. Murray, Gordon. D.: British Aneurysmal Nimodipine Trial. *BMJ* , 388-389, 1995
77. Nagai, A., Nakagawa, E., Choi, H, *et al*: Erythropoietin and erythropoietin receptors in human CNS neurons, astrocytes, microglia, and oligodendrocytes grown in culture. *Journal of Neuropathology Experimental Neurology* , 60, 386-392, 2001
78. Nagao, S, Irie, K., Kawai, N, *et al*: The use of mild hypothermia for patients with severe vasospasm: a preliminary report. *Journal of Clinical Neuroscience* , 208-12, 2003
79. Neuschmelting, V, Fathi, AR., Hidalgo, Stanb ET, *et al*: Norepinephrine-induced hypertension dilates vasospastic basilar artery after subarachnoid haemorrhage in rabbits. *Acta Neurochirurgica (Wien)* , 487-93, 2009
80. Origitano, TC, Wascher, T., Reichman, OM, *et al*: Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution ("triple H" therapy) after subarachnoid haemorrhage. *Neurosurgery* , 27: 29-39, 1990
81. Palmer, RMJ, Ferridge, A., Moncada, S., *et al*: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* , 327: 524-526, 1987

82. Petrucci, KC, West, M., Mohr, G., *et al*: Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo controlled trial. *Journal of Neurosurgery* , Apr; 68 (4):505-17, 1988
83. Philippon, J, Grob, R., Dageoue, F., *et al*: Prevention of vasospasm in subarachnoid haemorrhage. A controlled study with nimodipine. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 82 (3-4): 110-4, 1986
84. Pluta, RM, Dejam, A., Grimes, G., *et al*: Nitrite infusions to prevent delayed cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* , JAMA, 2005
85. Pluta, RM, Oldfield, E., Bakhtian, KD., *et al*: Safety and feasibility of long-term intravenous sodium nitrite infusion in healthy volunteers. *PLoS One* , Jan 10;6(1):e14504, 2011
86. Raabe, A, Beck, J., Keller, M., *et al*: Relative importance of hypertension compared with hypervolemia for increasing cerebral oxygenation in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* , 103: 974–81, 2005
87. Reinert, M, Wiest, R., Barth, L., *et al*: Transdermal nitroglycerin in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurological research* , Jun;26(4):435-9, 2003
88. Rinkel, GJ, Feigin, V., Algra, A., *et al*: Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*, Oct 18;(4):CD000483, 2004
89. S., Juul.: Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic-ischemic brain damage. *Acta Paediatrica Supplements* , 91(438):36-42, 2002
90. Sahuquillo, J, Robbles, A. Poca, A., *et al*: A controlled, double-blind, randomized pilot clinical trial of nicardipine as compared with a placebo in patients with moderate or severe head injury. *Rev Neurol* , Mar 1-15;30(5):401-8, 2000
91. Sasaki, T, Kodama, N., Kawakami, M., *et al*: Urokinase cisternal irrigation therapy for prevention of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a study of urokinase concentration and the fibrinolytic system. *Stroke* , Jun;31(6):1256-62, 2000
92. Shaw, MD, Vermeulen, M., Murray, GD, *et al*: Efficacy and safety of the endothelin_B receptor antagonist TAK-044 in treating subarachnoid hemorrhage: a report by the Steering Committee on behalf of the UK/Netherlands/Eire TAK-044 Subarachnoid Haemorrhage Study Group. *Journal of Neurosurgery* , Dec;93(6):992-7, 2000

93. Shibuya, M, Suzuki, Y., Enomoto, H., *et al*: Effects of prophylactic intrathecal administrations of nicardipine on vasospasm in patients with severe aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochirurgica (Wien)* , 131(1-2):19-25, 1994
94. Siren, A., Fratelli, M., Brines, M., *et al*: Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc. Natl. Acad. Science* , 98, 4044-4049, 2001
95. Solenski, NJ, Haley, E. Jr, Kassell, N., *et al*: Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. *Critical Care Med* , 23:1007-1017, 1995
96. Springborg, JB, Moller, C., Gideon, P., *et al*: Erythropoietin in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a double blind randomised clinical trial. *Acta Neurochirurgica (Wien)* , 149:1089-1101, 2007
97. Stegmayr, B, Ericsson, M., Asplund, K., *et al*: Declining mortality from subarachnoid hemorrhage: changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000. *Stroke* , 2059-63, 2004
98. Sugawa, M., Sakurai, Y., Ishikawa-Ieeda, Y., *et al*: Effects of erythropoietin on glial cell development; oligodendrocyte maturation and astrocyte proliferation. *Neuroscience Research* , 44, 391-403, 2002
99. Tam, AK, Ilodiwe, D., Mocco, J., *et al*: Impact of systemic inflammatory response syndrome on vasospasm, cerebral infarction, and outcome after subarachnoid hemorrhage: exploratory analysis of CONSCIOUS-1 database. *Neurocritical Care* , Oct;13(2):182-9, 2010
100. Touho, H, Karasawa, J., Ohnishi, H., *et al*: Evaluation of therapeutical induced hypertension in patients with delayed cerebral vasospasm by xenon-enhanced computed tomography. *Neurologia Medico-Chirurgica* , 32: 6/1-6/8, 1992
101. Tseng, MY, Al-Rawi, PG., Pickard, JD., *et al*: Effects of hypertonic saline on cerebral blood flow on poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* , 34: 1389-1396, 2003
102. Tseng, MY, Czosnyka, M., Richards, H., *et al*: Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke* , 36:1627-1632, 2005
103. Tseng, MY, Hutchinson, P., Czosnyka, M., *et al*: Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Phase II randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Neurosurgery* , 111:171-180, 2009

104. Tseng, MY, Hutchinson, P., Turner, C., *et al*: Biological effects of acute pravastatin treatment in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Neurosurgery* , Dec;107(6):1092-100, 2007
105. Uhl, E, Schmid-Elsaesser, R., Steiger, H, *et al*: Ruptured intracranial dissecting aneurysms: management considerations with a focus on surgical and endovascular techniques to preserve arterial continuity. *Acta Neurochirurgica (Wien)* , Dec;145(12):1073-83, 2003
106. Vajkoczy, P, Horn, P., Bauhust, C., *et al*: Effect of intra-arterial papaverine on regional cerebral blood flow in hemodynamically relevant cerebral vasospasm. *Stroke* , 32:498-505, 2001
107. Vergouwen, MD, de Haan, R., Vermeuler, M., *et al*: Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update. *Stroke* , Jan;41(1):e47-52, 2010
108. Veyna, RS, Seyfried, D., Burke, D., *et al*: Magnesium sulfate therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* , 96(3):510-4, 2002
109. Vini, G. Khurana, Besser, M.: Pathophysiological basis of vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Journal of Clinical Neuroscience* , 4 (2):122-131, 1997
110. Wanner, RM, Spielmann, P., Stroka, M., *et al*: Epolones induce erythropoietin expression via hypoxia-inducible factor-1 alpha activation. *Blood* , Aug 15;96(4), 2000
111. Webb, A, Kolenda, J., Martin, K., *et al*: The effect of intraventricular administration of nicardipine on mean cerebral blood flow velocity measured by transcranial Doppler in the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care* , Apr;12(2):159-64, 2010
112. Wickman, G, Lan, C., Vollrath, B., *et al*: Functional roles of the rho/rho kinase pathway and protein kinase C in the regulation of cerebrovascular constriction mediated by hemoglobin: relevance to subarachnoid hemorrhage and vasospasm. *Circulation Research* , Apr 18;92(7):809-16, 2003
113. WM., van den Bergh : Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Journal of Neurosurgery* , 100: 106–10, 2004

114. Yahia, Z., Al-Tamimi, V., Nicolas, M., *et al*: A Review of Delayed Ischemic Neurologic Deficit Following Aneurysmal Subarachnoid. *World Neurosurgery* , 654-667, 2010
115. Yamada, M, Huang, Z., Dalkara, T., *et al*: Endothelial nitric oxide synthase-dependent cerebral blood flow augmentation by L-arginine after chronic statin treatment. *Journal of Biological Chemistry* , 20:709-717, 2000
116. Yamaji, R., Okada, T., Moriya, M., *et al*: Brain capillary endothelial cells express two forms of erythropoietin receptor mRNA. *Eur. J. Biochem.* , 239, 494-500, 1996
117. Yamakami, I, Isobe, K., Yamaura, A. : Effects of intravascular volume expansion on cerebral blood flow in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery* , 21:303-309, 1987
118. Yamamoto, T, Esaki, T., Nakao, Y., *et al*: Efficacy of low-dose tissue-plasminogen activator intracisternal administration for the prevention of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurgery* , Jun;73(6):675-82, 2010
119. Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., *et al*: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* , 332, 411– 415, 1988
120. Yoshimoto, Y, Tanaka, Y., Hoya, K.: Acute systemic inflammatory response syndrome in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* , 32:1989-1993, 2001