



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**ISABEL CRISTINA COELHO DE SAMPAIO DA CUNHA GRAÇA**

***DÉFICES NEUROPSICOLÓGICOS APÓS HEMORRAGIA  
SUBARACNOIDEIA ANEURISMÁTICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROCIRURGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSOR DOUTOR MARCOS BARBOSA

MARÇO/2017

DÉFICES NEUROPSICOLÓGICOS APÓS  
HEMORRAGIA SUBARACNOIDEIA  
ANEURISMÁTICA

---

Isabel Cristina Coelho de Sampaio da Cunha Graça<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Correio Eletrónico:** [isabelgraca94@gmail.com](mailto:isabelgraca94@gmail.com)

## Índice

Lista de acrónimos .....	3
1. Resumo .....	4
2. Abstract .....	6
3. Introdução .....	8
4. Materiais e Métodos.....	11
5. Discussão .....	12
5.1. Resultados Cognitivos .....	12
5.1.1. Memória e Atenção .....	12
5.1.2. Função Executiva .....	19
5.1.3. Linguagem.....	22
5.2. Resultados Funcionais .....	23
5.2.1. Atividades de Vida Diária e Empregabilidade .....	24
5.2.2. Qualidade de vida.....	27
5.2.3. Depressão .....	29
5.2.4. Ansiedade .....	31
5.2.5. Stress Pós-Traumático.....	32
5.3. Neuroimagem e Défices Neuropsicológicos após Hemorragia Subaracnoideia Aneurismática .....	33
5.3.1. Perspetiva Histórica.....	33
5.3.2. Neuroimagem e Défices de Memória.....	39
5.3.3. Neuroimagem, Disfunção Executiva e Linguagem.....	41
5.4. Défices devido a Hemorragia, <i>Clipping</i> e <i>Coiling</i> .....	43
6. Conclusão.....	46

7. Agradecimentos .....49

Referências Bibliográficas .....50

## **Lista de acrónimos**

ABVDs – Atividades Básicas de Vida Diária

AIVDs – Atividades Instrumentais de Vida Diária

AAVDs – Atividades Avançadas de Vida Diária

AVC – Acidente Vascular Cerebral

AVPP – Anos de Vida Potencialmente Perdidos

CSF/ICV – Rácio Volume de Líquido Cefalorraquídeo / Volume Intracraniano Total

DNP – Défices Neuropsicológicos

DP – Desvio Padrão

DSM-IV – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª Edição

GM/ICV – Volume de Substância Cinzenta / Volume Intracraniano Total

GOS – Glasgow Outcome Scale

HSAa – Hemorragia Subaracnoideia Aneurismática

ICT – Isquémia Cerebral Tardia

LCP – Lesão Cerebral Precoce

mCMI – *Modified Cella Media Index*

mRS – *Modified Rankin Scale*

PET – Tomografia de Emissão de Positrões

PSPT – Perturbação de Stress Pós-Traumático

QdV – Qualidade de Vida

RM – Ressonância Magnética

RMF – Ressonância Magnética Funcional

SPECT – Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único

TC – Tomografia Computorizada

## 1. Resumo

A hemorragia subaracnoideia aneurismática (HSAa) é um evento súbito e devastador, com uma taxa de mortalidade de cerca de 30% durante o episódio inicial e morbidade significativa a longo prazo. O tratamento inicial de uma rotura aneurismática envolve a obliteração cirúrgica ou endovascular do aneurisma cerebral. A existência de défices neuropsicológicos (DNP) está entre as principais razões para a incapacidade a médio e longo prazo em sobreviventes de HSAa.

Procurou-se caracterizar os vários DNPs e o seu impacto na qualidade de vida destes doentes, através de uma revisão da literatura atual. Caracterizaram-se também as correlações entre DNPs e achados em exames de neuroimagem, e entre DNPs e as opções terapêuticas na HSAa. Foram avaliados défices cognitivos e também défices funcionais, devido à estreita relação que existe entre estes.

A prevalência de défices cognitivos é superior nos primeiros 3 meses após HSAa, parecendo melhorar ao longo do tempo, mas mantendo uma prevalência significativa a longo prazo. Os domínios cognitivos em que os doentes com HSAa mostram comprometimento frequente incluem memória (verbal, visual e de trabalho), função executiva e linguagem.

Os défices funcionais incluem dificuldades na realização de atividades de vida diária, empregabilidade, qualidade de vida, depressão, ansiedade e perturbação de stress pós-traumático. Os défices relativos às atividades de vida diária e qualidade de vida melhoram ao longo do tempo, podendo atingir níveis muito semelhantes aos da população em geral a longo prazo. Pelo contrário, a prevalência de sintomatologia depressiva, ansiosa e de stress pós-traumático mantém-se estável. Relativamente à empregabilidade, 33% a 65% dos doentes com HSAa são incapazes de retomar os seus empregos a tempo inteiro.

Relativamente a achados em exames de neuroimagem, a sua correlação com DNPs não é consensual. Existem estudos correlacionando lesões focais em Tomografia Computorizada ou

Ressonância Magnética com défices cognitivos específicos, enquanto que outros estudos, com recurso a Ressonância Magnética Funcional ou estudos morfométricos através de Ressonância Magnética, sugerem que o dano difuso causado por HSAA e atrofia cerebral consequente são os principais responsáveis pela existência de DNPs, em detrimento de lesões focais.

Quanto à relação entre os DNPs e as opções terapêuticas do aneurisma na HSAA, o *coiling* endovascular e o *clipping* cirúrgico, os resultados são controversos. A ideia prevalente é que a intervenção endovascular tem um menor impacto cognitivo negativo, principalmente no que diz respeito à memória verbal, quando comparado com o *coiling*. No entanto, vários estudos obtiveram resultados em que o *clipping* se demonstrou mais seguro, e achados recentes de estudos comparando doentes com HSAA e doentes com hemorragia subaracnoideia perimesencefálica não-aneurismática sugerem que os resultados cognitivos e funcionais destes doentes não podem ser inteiramente explicados pela abordagem terapêutica escolhida.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hemorragia Subaracnoideia, Aneurismática; Aneurisma Intracraniano; Cognição; Neuropsicologia; Testes Neuropsicológicos; Neuroimagem.

## **2. Abstract**

Aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) is a sudden and devastating event, with a mortality rate of 30% during the initial episode and significant morbidity in the long term. Initial treatment of a ruptured aneurysm involves its surgical or endovascular obliteration. The existence of neuropsychological deficits (NPDs) is amongst the main reasons for medium to long term incapacity in survivors of aSAH.

Our goal was to characterize the most common NPDs and their impact in the quality of life of these patients, through a revision of current literature. The existing correlations between NPDs and findings in neuroimaging exams were also ascertained, as were those between NPDs and therapeutic options in aSAH. Cognitive deficits were evaluated, as were functional deficits, owing to the close relation between these.

The prevalence of cognitive deficits is higher in the first 3 months after aSAH, improving over time but retaining a significant prevalence in the long term. The cognitive domains in which aSAH patients show frequent impairment include memory (verbal, visual and working), executive function and language.

Functional deficits include difficulties in performing activities of daily living, employability, quality of life, depression, anxiety and posttraumatic stress. Deficits pertaining to activities of daily living and quality of life improve over time, eventually reaching similar levels to those of the general population in the long term. On the contrary, the prevalence of depressive, anxious and post-traumatic stress symptoms remains stable over time. As to employability, 33% to 65% of aSAH patients are unable to return to their full time jobs.

The correlations between findings in neuroimaging exams and NPDs is not consensual, as some studies show significant correlation between focal lesions in Computerized Tomography or Magnetic Resonance Imaging and specific cognitive deficits, while other studies involving

Functional Magnetic Resonance or morphometric studies through Magnetic Resonance Imaging suggest that the diffuse damage caused by aSAH and subsequent cerebral atrophy are the main reasons behind the existence of NPDs.

Correlations between NPDs and therapeutic modalities in aSAH, endovascular coiling and surgical clipping, are controversial. The most prevalent idea is that endovascular intervention has a reduced negative cognitive impact, especially regarding verbal memory, as compared to coiling. Nevertheless several studies show that clipping is safer, and recent findings in studies comparing aSAH patients to those with non-aneurysmal perimesencephalic subarachnoid haemorrhage suggest that the cognitive and functional results cannot be fully explained by the chosen therapeutic approach.

Keywords: Subarachnoid Hemorrhage, Aneurysmal; Intracranial Aneurysm; Cognition; Neuropsychology; Neuropsychological Tests; Neuroimaging.

### **3. Introdução**

A hemorragia subaracnoideia aneurismática (HSAa) é um evento súbito e devastador, com uma taxa de mortalidade de cerca de 30% durante o episódio inicial e morbidade significativa a longo prazo. A rotura de um aneurisma é a causa mais comum de hemorragia subaracnoideia espontânea, sendo responsável por cerca de 85% destas [1–4].

O tratamento inicial de uma rotura aneurismática envolve a obliteração cirúrgica ou endovascular do aneurisma cerebral para evitar a rehemorragia. Posteriormente, procura-se a prevenção de complicações cerebrais e extracerebrais [1,2].

As lesões neurológicas podem surgir por dois mecanismos patológicos diferentes, a lesão cerebral precoce (LCP) [1, 5, 6] e a isquémia cerebral tardia (ICT) [1, 7]. Os mecanismos patológicos de HSAa iniciados no ictus e causando morte neuronal nas primeiras 72 horas são denominados de lesão cerebral precoce [1]. A isquémia cerebral tardia caracteriza-se por processos patológicos mais lentos, com a ocorrência de disfunção neurológica focal ou uma diminuição de pelo menos 2 pontos na Escala de Coma de Glasgow, de duração igual ou superior a uma hora, que não é aparente imediatamente após a obliteração do aneurisma, e que não é atribuível a outras causas [1, 2]. A morte neuronal derivada dos processos patológicos combinados de LCP e ICT conduz a atrofia cerebral difusa e a deficiências neuropsicológicas a longo prazo [1, 8].

Nas primeiras 72 horas, a complicação mais preocupante, não estando tratado o aneurisma, é a rehemorragia, sendo que o controlo da pressão arterial do doente e a obliteração do aneurisma minimizam o risco de ocorrência da mesma. A hidrocefalia é a complicação precoce mais comum após HSAa, com uma incidência de cerca de 50%. A hipertensão intracraniana é outra potencial complicação precoce, frequentemente devido ao desenvolvimento de hidrocefalia, edema cerebral ou nova hemorragia. Podem ocorrer convulsões no início da hemorragia subaracnoideia, no período perioperatório - normalmente como manifestação de rehemorragia, ou mais tardiamente [2].

Outra complicação extremamente importante é o vasospasmo de grandes vasos, que pode causar redução do fluxo sanguíneo cerebral e subsequentemente causar isquemia cerebral. No entanto, também já se observaram anormalidades de perfusão na ausência de vasospasmo, ou apenas com vasospasmo ligeiro. Quase 70% dos doentes que sobrevivem à hemorragia inicial desenvolvem algum grau de vasospasmo angiográfico. No entanto, apenas 30% destes doentes apresentam sintomas [2].

Relativamente a complicações sistêmicas, é comum existirem alterações do equilíbrio hidroeletrólítico, com hiponatremia afetando 30% a 50% dos doentes, e hipovolémia afetando 17% a 30% dos doentes. Ambas as situações apresentam impacto negativo a longo prazo, sendo a diminuição do volume de sangue circulante um potenciador bem descrito de isquemia cerebral tardia e enfarte cerebral após HSAa. Complicações cardíacas relacionam-se com a ocorrência de hiperatividade simpática e disfunção miocitária induzida por catecolaminas, com impacto significativo no prognóstico a longo prazo dos doentes. Complicações pulmonares ocorrem em 20% a 30% dos doentes com HSAa, associando-se a um maior risco de isquemia cerebral tardia e morte [2].

Cerca de 75 a 100% dos doentes desenvolvem alguma complicação sistêmica ou transtorno neurológico adicional após HSAa, com impacto negativo no prognóstico a longo prazo [2, 9].

Além de défices neurológicos, a existência de défices neuropsicológicos (DNP) - afetando a memória, capacidades de linguagem, de atenção, de concentração, função executiva, velocidade de raciocínio e tempo de reação, ou emocionais como a depressão, a ansiedade, a perturbação de stress pós-traumático, entre outros - está entre as principais razões para a incapacidade a médio e longo prazo em sobreviventes de HSAa [3, 4, 10–12]. A incidência destes défices é alta, com uma ocorrência de DNP em um ou mais domínios cognitivos em até 60% dos doentes, apesar de um bom resultado neurológico de acordo com a Glasgow Outcome Scale (GOS) [4, 12]. Os DNP são

mais frequentes nos primeiros 3 meses após HSAa, no entanto podem ser incapacitantes por meses, anos, ou podem ser definitivos. Frequentemente têm uma influência negativa na qualidade de vida relacionada com a saúde, que reflete a capacidade dos doentes trabalharem ou viverem de forma independente [4,13–15].

Assim, apesar de a HSAa representar apenas 7% de todos os acidentes vasculares cerebrais (AVC), é responsável por 27% de todos os Anos de Vida Potencialmente Perdidos (AVPP) relacionados com AVCs, em idades inferiores a 65 anos [4, 13], em relação com o pico de incidência relativamente jovem da HSAa, aos 40 a 60 anos [17].

Tradicionalmente, os doentes que sobrevivem a uma HSAa são avaliados recorrendo-se ao uso de escalas de classificação neurológica imprecisas, como a GOS ou a Escala de Rankin modificada (mRS) [3]. Défices cognitivos ou neuropsicológicos leves e pequenas mudanças comportamentais passam facilmente despercebidos, e a incapacidade de os identificar pode ter consequências desastrosas para o doente e seus familiares, trazendo dificuldades para a reintegração social e profissional dos mesmos. Algumas destas situações seriam facilmente prevenidas ou evitadas se as disfunções cognitivas fossem identificadas e fosse iniciada a reabilitação relevante [3, 4, 15]. Muitos destes doentes necessitam de meses ou anos para, se alguma vez forem capazes de o fazer, recuperar o seu nível pré-mórbido, e retomar o seu trabalho. Porém, a maioria dos doentes que sobrevivem a uma HSAa tem que reduzir significativamente a sua carga de trabalho ou ocupar uma posição laboral menos exigente, e é comum permanecerem com problemas nos relacionamentos interpessoais, na vida familiar, ou atividades de lazer [3].

Assim, por os DNPs serem tão determinantes para a independência funcional, para o retorno ao trabalho, para a qualidade de vida relacionada com a saúde dos doentes com HSAa, e por terem

uma incidência tão alta, conclui-se a necessidade de uma melhor compreensão e avaliação mais abrangente dos défices cognitivos e funcionais nesta população de doentes [3].

Neste trabalho, pretende-se apresentar uma revisão atualizada e crítica do que tem vindo a ser publicado sobre os diversos défices neuropsicológicos em doentes que sobreviveram a HSAA, a sua fisiopatologia, e o impacto destes na qualidade de vida dos doentes, refletindo sobre quais as melhores formas de os avaliar, atualmente em prática.

#### **4. Materiais e Métodos**

Para a realização deste trabalho fez-se uma pesquisa com recurso à PubMed, que incluísse artigos de revisão mais genéricos sobre HSAA, possibilitando a realização de uma introdução teórica sobre a mesma, artigos de revisão, artigos originais, ensaios clínicos e editoriais sobre resultados cognitivos e funcionais de doentes que sobreviveram a HSAA, assim como artigos sobre neuroimagem nesta doença e artigos correlacionando défices neuropsicológicos com as opções de tratamento, endovascular e cirúrgica, de aneurismas. Na pesquisa, utilizaram-se as palavras-chave *Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage* em combinação com *Neuropsychological*, *Neuropsychological Deficits*, *Neuropsychological Assessment*, *Cognitive Function*, *Cognitive Deficits*, *Memory*, *Executive Function*, *Quality of Life*, *Activities of Daily Living*, *Work*, *Depression*, *Anxiety*, *Posttraumatic Stress Disorder*, *Neuroimaging*, *Clipping* e *Coiling*. Inicialmente selecionaram-se artigos publicados de 2006 a 2016, em língua inglesa.

Foram também utilizados artigos referenciados bibliograficamente por alguns dos artigos originalmente selecionados, pelo que as referências bibliográficas deste artigo de revisão abrangem trabalhos publicados de 1985 a 2016.

## **5. Discussão**

### **5.1. Resultados Cognitivos**

Embora a prevalência de défices cognitivos seja superior nos primeiros 3 meses após HSAa [19], estes podem manter-se durante anos, ou indefinidamente [20,21]. Os domínios cognitivos em que os doentes com HSAa mostram comprometimento frequente incluem memória, função executiva e linguagem [19–26].

#### **5.1.1. Memória e Atenção**

A prevalência de défices é muito variável, refletindo os diferentes tipos de memória em estudo, nomeadamente memória verbal, visual e de trabalho, assim como o facto de estes serem explorados com recurso a uma vasta gama de testes e em diferentes momentos do *follow-up* [19–26].

##### **5.1.1.1. Memória Verbal**

A memória verbal é um dos domínios cognitivos mais frequentemente afetados em doentes após HSAa, com uma prevalência de défices entre 7% a 61% [19–26]. Parece existir uma evolução favorável ao longo do tempo [12,19,20,25], persistindo no entanto défices significativos a longo prazo [12].

Foram realizados vários estudos longitudinais para avaliar este parâmetro [12,19,20,25]. Num estudo desenvolvido por J. Powell *et al.*, em 2002, foi utilizada a secção dirigida à memória verbal da *Wechsler Memory Scale*, teste que consiste na evocação de palavras num momento inicial após a sua audição e novamente passados 60 minutos, e formas modificadas da mesma para evitar a sua repetição nos vários momentos de avaliação. Este estudo envolveu 47 doentes com tratamento

cirúrgico do aneurisma, 4 com tratamento endovascular e 1 com tratamento conservador. Assim, foi testada a memória verbal 3 meses após HSAa, observando-se que 36,4% dos doentes apresentavam déficit na evocação imediata, 29,5% na tardia e 29% dos doentes apresentavam défices em ambas as componentes do teste. Foi repetida a avaliação 9 meses após HSAa, mantendo-se o déficit na evocação imediata em 34,1% dos doentes e na evocação tardia em 18,2% dos mesmos. Utilizando a ANOVA, os autores demonstraram melhoria significativa da evocação tardia entre os 3 e os 9 meses após HSAa, mas nenhuma alteração significativa na evocação imediata [19]. Num estudo posterior da mesma equipa e com os mesmos doentes, aos 18 meses após HSAa encontrou-se um padrão semelhante. Observaram-se resultados anormais na evocação imediata em 22% dos doentes, uma percentagem inferior à obtida aos 9 meses, mas sem uma redução estatisticamente significativa. Quanto à evocação tardia, ainda 14% dos doentes apresentavam resultados anormais [20]. Também um estudo de D. Frazer *et al.*, de 2007, sugere uma evolução favorável da memória verbal ao longo do tempo. Neste estudo testou-se a memória verbal com recurso ao *Paired Associate Learning Test*, no qual se pretende que o doente memorize oito pares de palavras não relacionadas e as repita após 30 minutos, e com recurso a um teste de reconhecimento de palavras, no qual o doente é exposto a palavras previamente memorizadas e não-previamente memorizadas, devendo identificar quais o foram. Numa primeira avaliação às 4 semanas após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma, reportou-se uma prevalência de défices da memória verbal de 56%, que cai para apenas 39% numa segunda avaliação aos 6 meses, uma diminuição que se comprovou ser estatisticamente significativa [25]. Em 2012, M. Preiss *et al.*, publicaram um estudo longitudinal que seguiu doentes com HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma, durante 7 anos. Foram realizados três testes psicológicos. O primeiro fez-se no prazo de um mês após HSAa, o segundo cerca 1 ano após HSAa, e o terceiro entre 5 a 7 anos após a mesma. Revelaram um déficit persistente de memória verbal,

tendo o desempenho médio da coorte melhorado de -1,3 DP (desvio padrão) abaixo da média da normalidade, para -0,5 DP 1 ano após o tratamento, enquanto que no terceiro teste o défice piorou para -0,68 DP. As diferenças nos resultados entre os três momentos de avaliação foram estatisticamente significativas. Os autores concluíram a necessidade de reabilitação a longo prazo da memória nestes doentes [12].

Foram também publicados estudos transversais sobre a memória verbal. Num estudo produzido em 2008 por M. Ørbo *et al.*, recorrendo à *Wechsler Memory Scale*, 1 ano após HSAa e tratamento cirúrgico do aneurisma, foram reportados resultados anormais em 61% dos doentes quanto à evocação imediata e 56,1% relativamente à tardia [24]. Num estudo de F. Proust *et al.*, em 2009, foram encontrados défice de memória verbal em até 41,7% dos doentes, observados em média 14 meses após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma. Estes autores utilizaram o Teste de Aprendizagem Verbal de Grober e Buschke, no qual se pretende que o doente memorize 5 ou 10 palavras de diferentes categorias semânticas e se pede ao doente que as repita num momento inicial e novamente após 2 minutos. Caso o doente não consiga nomear as palavras em causa, é ajudado, indicando-se-lhe primeiramente a categoria semântica na qual a palavra se insere, e caso isto não seja suficiente, também uma palavra que pertença à mesma categoria semântica, limitando assim a interferência de possíveis défices de atenção ou de compreensão no resultado. Considerou-se existir défice de memória verbal em doentes com resultados anormais na evocação tardia isolada, ou com resultados anormais tanto na evocação imediata como na tardia [22]. Num estudo do mesmo ano por O. Martinaud *et al.*, e utilizando o mesmo teste, foi reportado défice de memória verbal em 36% dos doentes da amostra, testados em média 28 meses após rotura aneurismática e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma [23]. Mais recentemente, num estudo de 2013 de G. Wong *et al.*, com recurso ao *Hong Kong List Learning Test*, encontraram-se défices na memória verbal em apenas 7% dos doentes, 1 ano após HSAa e tratamento endovascular

ou cirúrgico do aneurisma. Os autores justificam o resultado anormalmente baixo quando comparado com a restante literatura, devido à aplicação de critérios mais apertados de déficit de memória verbal intrínsecos ao teste que aplicaram [21]. Em 2014, I. Wajer *et al.*, utilizando a *Wechsler Memory Scale*, reportaram défices na evocação imediata em 13% dos doentes, e em 27% na evocação tardia, aos 3 meses após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma [26].

Num estudo de Kreiter *et al.*, de 2002, os seguintes fatores foram associados a piores resultados de memória verbal aos 3 meses após HSAa e tratamento do aneurisma (86% por *clipping*, 13% por *coiling* e 1% por tratamento conservador), de forma estatisticamente significativa, tanto em testes de análise univariada como multivariada: idade superior a 50 anos, sexo masculino, rotura de aneurismas na circulação anterior, a existência de enfarte no hemisfério esquerdo e edema cerebral [27]. Num outro estudo de Haug *et al.*, de 2007, no primeiro ano após HSAa não se observou correlação entre déficit de memória verbal e edema cerebral [28]. Défices de memória verbal 1 ano após HSA e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma foram associados a isquémia cerebral tardia de forma estatisticamente significativa num estudo de 2015, de Chi *et al.* [29].

#### **5.1.1.2. Memória Visual**

Os défices da memória visual também são frequentes, com uma prevalência de 18% a 49% [21–26,30,31]. Tal como para a memória verbal, parece existir uma evolução favorável ao longo do tempo [25], persistindo no entanto défices significativos a longo prazo [23].

Um estudo longitudinal de D. Frazer *et al.*, de 2007, sugere uma evolução favorável ao longo do tempo da memória visual. Esta foi testada com recurso à *Rey Osterrieth Complex Figure*, nas primeiras 4 semanas após o tratamento de HSAa e novamente aos 6 meses. Na primeira

avaliação a prevalência de déficit de memória visual foi de 70%, caindo para 32% na segunda, uma diminuição que se comprovou ser estatisticamente significativa [25].

Relativamente a resultados de estudos transversais, H. Cheng *et al.*, em 2006, procuraram, recorrendo à secção de reprodução visual da *Wechsler Memory Scale*, avaliar doentes com HSAa sem tratamento do aneurisma. O intervalo de tempo entre a HSAa e a avaliação não foi superior a 5 anos, sendo em média de 22 dias. Verificaram que 48,6% dos doentes apresentavam défices de memória visual [30]. No mesmo ano, S. Anderson *et al.*, recorrendo ao *Benton Visual Retention Test* e à *Rey Osterrieth Complex Figure*, concluem que, 3 meses após HSAa e intervenção cirúrgica para tratamento do aneurisma, 23% a 31% dos doentes apresentam défices de memória visual [31]. M. Ørbo *et al.*, em 2008, obtiveram, num estudo com 44 doentes, 1 ano após HSAa e tratamento cirúrgico do aneurisma, utilizando a secção de memória visual da *Wechsler Memory Scale*, com evocação imediata e tardia após 60 minutos, resultados anormais em 37,5% dos doentes em ambos os parâmetros [24]. No estudo de F. Proust *et al.*, de 2009, avaliou-se a memória visual episódica com recurso a um teste de evocação de imagens de portas de várias cores, em média 14 meses após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma, observando-se a prevalência de défices em 18% dos doentes [22]. No mesmo ano, num estudo de O. Martinaud *et al.*, avaliou-se a memória visual com o mesmo teste, em média 28 meses após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma, verificando-se a existência de déficit em 19% dos doentes [23]. Mais recentemente, no estudo de 2013 de G. Wong *et al.*, com recurso à *Rey Osterrieth Complex Figure*, observou-se uma prevalência de défices de memória visual em 15% dos doentes, 1 ano após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma [21]. Em 2014, recorrendo ao mesmo teste, I. Wajer *et al.* reportaram uma prevalência de défices da memória visual de 23% aos 3 meses após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma [26].

À semelhança da memória verbal, num estudo de Kreiter *et al.*, de 2002, os seguintes fatores foram associados a piores resultados de memória visual aos 3 meses após HSAA e tratamento do aneurisma (86% por *clipping*, 13% por *coiling* e 1% por tratamento conservador), de forma estatisticamente significativa, tanto em testes de análise univariada como multivariada: idade superior a 50 anos, rotura de aneurismas na circulação anterior, existência de enfarte cerebral esquerdo e presença de edema cerebral [27]. Num outro estudo de Haug *et al.*, de 2007, no primeiro ano após HSAA não se observou correlação entre défice de memória visual e edema cerebral [28].

### **5.1.1.3. Memória de Trabalho e Atenção**

Os défices da memória de trabalho e atenção parecem ser os défices cognitivos menos frequentes, com uma prevalência de até 22% quando avaliados com recurso ao *digit-span* [19–21,23,24,26,30].

No estudo longitudinal de J. Powell *et al.*, de 2002, envolvendo 47 doentes sujeitos a tratamento cirúrgico do aneurisma, 4 a tratamento endovascular e 1 a tratamento conservador, utilizou-se o *digit-span* de forma a avaliar a atenção e memória de trabalho [19,20]. Este teste consiste na memorização de uma sequência de dígitos progressivamente maior, sendo o doente convidado a recordar a sequência em ordem normal ou inversa, para testar a atenção ou a memória de trabalho, respetivamente. Aos 3 meses após HSAA, não se observaram diferenças significativas na capacidade de atenção entre os doentes e uma população controlo saudável, com apenas 8,1% dos doentes apresentando um resultado anormal, valor que aos 9 meses baixou para apenas 4,4%. Quanto à memória de trabalho, obteve-se um resultado anormal em 23% dos doentes aos 3 meses, que baixou para 8,9% aos 9 meses, níveis comparáveis aos de uma população normal. Uma análise com ANOVA concretizou a tendência à melhoria, estatisticamente significativa, relativamente à memória de trabalho, mas não quanto à atenção [19]. Num estudo da mesma equipa, com os

mesmos doentes, aos 18 meses após HSAa, as prevalências de défices de atenção e memória de trabalho foram de respetivamente 4,3% e 8,7%, valores muito semelhantes aos registados na avaliação anterior. No entanto, com recurso à ANOVA, comprovou-se melhoria estatisticamente significativa no que diz respeito à atenção, e tendência a melhoria quanto à memória de trabalho [20].

Num estudo transversal de 2006, de H. Cheng *et al.*, também com recurso ao *digit-span*, com doentes entre o ictus e o tratamento cirúrgico, verificou-se que 5,4% dos doentes apresentavam défices de memória de trabalho ou de atenção [30]. Em 2008, M. Ørbo *et al.*, num estudo com 44 doentes um ano após HSAa e tratamento cirúrgico do aneurisma, utilizaram o *digit-span* e o *Seashore Rhythm Test*, no qual 30 pares de sons não-verbais são apresentados ao doente, tendo este de decidir se os sons são iguais ou diferentes, para avaliar a atenção. Obtiveram resultados anormais em 22% e 43,6% dos doentes no *digit-span* e no *Seashore Rhythm Test*, respetivamente [24]. Em 2009, num estudo de O. Martinaud *et al.*, com recurso ao *digit-span*, verificou-se a existência de resultados anormais em apenas 5% e 11% dos doentes em relação à atenção e memória de trabalho, respetivamente, em média 28 meses após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma [23]. Num estudo de 2013, de G. Wong *et al.*, também através do *digit-span*, observou-se uma prevalência de défices de memória de trabalho e atenção em 7% dos doentes, 1 ano após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma [21]. Em 2014, recorrendo ao *digit-span* com a evocação da sequência normal e inversa, I. Wajer *et al.* reportaram uma prevalência de défices de atenção e da memória de trabalho de 7% e 1%, respetivamente, aos 3 meses após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma [26].

### 5.1.2. Função Executiva

A função executiva abarca habilidades cognitivas de alto nível como planeamento, resolução de problemas, flexibilidade cognitiva, inibição de impulsos e tomada de decisões. Na maioria dos estudos opta-se por abordar a função executiva como uma construção unitária, não se diferenciando os seus diferentes aspetos. Como tal, a prevalência de disfunção executiva em doentes com HSAa é muito variável, encontrando-se entre 7% a 56% [21–24,27,28].

Como principais ferramentas para avaliar a flexibilidade cognitiva existem o *Wisconsin Card Sorting Test*, o Teste de Brixton e o *Trail Making Test* [22–24]. No *Wisconsin Card Sorting Test*, o doente tem de emparelhar uma carta com uma de quatro opções, de acordo com critérios diferentes (pela cor, forma ou número de símbolos na carta), e recebendo como único feedback se o faz corretamente ou não. A regra de classificação muda a cada 10 cartas, implicando que o doente cometa um ou mais erros quando a regra se altera. Assim, a tarefa mede a adaptabilidade do doente perante a mudança das regras, permitindo especular sobre a sua flexibilidade cognitiva [22–24]. O Teste de Brixton é uma tarefa de sequenciamento visuoespacial, que tal como o *Wisconsin Card Sorting Test*, apresenta alterações das regras de classificação [22,23]. O *Trail Making Test* requer que o doente interligue uma sequência de 25 alvos consecutivos, sendo numa primeira parte os alvos todos numéricos, mas alternando entre números e letras numa segunda parte. O tempo necessário para a conclusão do teste é utilizado como medida de desempenho primário. Este pode fornecer informações sobre velocidade de pesquisa visual, velocidade de processamento e flexibilidade mental [22–24]. O *Color Trails Test* é uma versão do *Trail Making Test* adaptada a populações analfabetas, ou a culturas que não estão familiarizadas com o alfabeto romano [21].

Para avaliar a capacidade de inibição de resposta impulsiva existe o Teste de Stroop. Neste são apresentados ao doente nomes de cores, impressos em cores que do seu nome. Num primeiro

momento o doente deve nomear a palavra escrita, e num segundo ensaio deve nomear a cor na qual a palavra se encontra impressa [22,23].

Para avaliar a capacidade de coordenação de tarefas, existe o Paradigma de Dupla Tarefa de Baddeley. Este requer que o doente realize duas tarefas simultaneamente, a fim de comparar o desempenho com condições de tarefa única [22].

O uso de diferentes testes neuropsicológicos, cada um dos quais com a sua especificidade relativa aos vários aspetos da função executiva, pode ser um fator contributivo para a alta variabilidade da prevalência do comprometimento executivo em doentes com HSAa [24]. Como exemplo, Proust *et al.*, reportaram que, aos 14 meses após HSAa, com tratamento do aneurisma com *coiling* endovascular, 29% dos doentes apresentavam resultados anormais na *Wisconsin Card Sorting Test*, enquanto apenas 7% apresentavam comprometimento no Teste de Stroop [22]. Diferentes aspetos da função executiva parecem portanto, ter diferentes taxas de comprometimento [24].

Défices da flexibilidade cognitiva medidos através da *Wisconsin Card Sorting Test*, parecem ter uma prevalência de 11% a 40% em doentes com HSAa. Em estudos transversais, aos 12 meses após HSAa e tratamento cirúrgico do aneurisma, reportaram-se défices em 40% dos doentes [24], aos 14 meses após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma reportaram-se défices em 16% dos doentes [22], e aos 28 meses em 11% [23]. Já com o Teste de Brixton, a prevalência variou entre 7% e 14%. Aos 3, 14 e 28 meses após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma, reportaram-se, em três estudos diferentes, resultados anormais em 7%, 12% e 14% dos doentes, respetivamente [22,23,26]. Quando aplicado o *Trail Making Test*, houve uma prevalência de défices em 11% a 44% dos doentes [30]. Num estudo realizado com doentes após HSAa sem tratamento do aneurisma, em média 22 dias após a HSAa, existiram défices em 22% dos casos [30]. Já aos 12 meses após HSAa e tratamento cirúrgico do

aneurisma houve défices em 44% dos doentes [24]. Aos 14 meses após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma reportaram-se défices em 18% dos doentes [22] e aos 28 meses, em 11% [23].

Os défices da inibição de impulsos, medidos pelo Teste de Stroop, foram encontrados em 17% a 56% dos pacientes com HSAa. Aos 12 meses após HSAa e tratamento cirúrgico do aneurisma, reportaram-se em 56% dos doentes [24]. Aos 14 meses após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma reportaram-se défices em 14% dos doentes [22], e aos 28 meses, em 20% [23].

Os défices da capacidade de coordenação de tarefas, medidos pelo Paradigma de Dupla Tarefa de Baddeley foram, no estudo de Martinaud *et al.*, de 9% aos 18 meses após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma [23].

Num estudo de Kreiter *et al.*, de 2002, os seguintes fatores foram correlacionados com a disfunção executiva de forma estatisticamente significativa aos 3 meses após HSAa e tratamento do aneurisma (86% por *clipping*, 13% por *coiling* e 1% por tratamento conservador), tanto em testes de análise univariada como multivariada: idade superior a 50 anos, raça não-caucasiana e piores condições neurológicas à admissão (Grau de Hunt-Hess à admissão >2) [27].

A prevalência de disfunção executiva parece melhorar ao longo do tempo [25,28]. Num estudo longitudinal de D. Frazer *et al.*, de 2007, esta foi testada com recurso ao *Modified Wisconsin Card Sorting Test*, uma versão simplificada do teste original, ao Teste de Fluência Verbal e Semântica, à segunda parte do *Trail Making Test* e ao Teste de Stroop, nas primeiras 4 semanas após o tratamento de HSAa e novamente aos 6 meses. Na primeira avaliação a prevalência de disfunção executiva foi de 96%, caindo para 54% na segunda, uma melhoria que se comprovou ser estatisticamente significativa [25]. Haug *et al.* sugerem que diferentes aspetos da função executiva têm diferentes ritmos de recuperação, tendo verificado uma melhoria estatisticamente significativa

da inibição de impulsos, 1 ano após HSAa, mas não da flexibilidade cognitiva no mesmo intervalo de tempo [28]. No entanto, é preciso ter em atenção que alguns testes da função executiva comumente utilizados em estudos longitudinais podem estar sujeitos a efeitos de prática, isto é, o resultado pode ser influenciado quando o teste é realizado mais de uma vez [32,33], como acontece com o *Wisconsin Card Sorting Test* [33], o *Trail Making Test* e o Teste de Stroop [32].

### 5.1.3. Linguagem

A função de linguagem é uma categoria ampla que envolve a compreensão e expressão de informação escrita e oral. A prevalência de comprometimento da linguagem em doentes com HSAa é altamente variável, de 0% a 52% [19–24,26,30,31], mas parece melhorar ao longo do tempo [19,20].

As principais ferramentas para a avaliação da linguagem são o Teste de Fluência Verbal e Semântica, o *Token Test* e o *Boston Naming Test*. No Teste de Fluência Verbal e Semântica, o objetivo é que o doente diga palavras começando com determinadas letras ou pertencentes a determinadas categorias. O *Token Test* avalia a compreensão verbal de ordens progressivamente mais complexas. No *Boston Naming Test*, pede-se ao doente que identifique o conteúdo de desenhos de vários graus de complexidade [19–24,26,30,31].

No estudo longitudinal de J. Powell *et al.*, em 2002, utilizou-se o Teste de Fluência Verbal para avaliação da linguagem. Este estudo envolveu 47 doentes com tratamento cirúrgico do aneurisma, 4 com tratamento endovascular e 1 com tratamento conservador. Aos 3 meses após HSAa, havia uma prevalência de défice em 16,7% dos doentes, aos 9 meses esta era de 11,6% [19], e, num estudo posterior seguindo os mesmos doentes, aos 18 meses 11,4% dos doentes apresentavam défice [20]. Com recurso à ANOVA demonstrou-se melhoria estatisticamente

significativa da fluência verbal ao longo do tempo [19,20]. De notar que o Teste de Fluência Verbal não está sujeito a efeitos de prática [32,33].

Os défices de linguagem, medidos pelo Teste de Fluência Verbal tiveram uma prevalência de 8% a 52%, em estudos transversais. H. Cheng *et al.*, em 2006, aplicaram este teste a doentes entre o ictus e o tratamento cirúrgico, observando défices de linguagem em 27% dos doentes [30]. Aos 3 meses após HSAa, foi reportada uma prevalência de 12% [31] e de 23% [26], aos 12 meses reportou-se uma prevalência de 8% [21] e de 52,4% [24], e aos 28 meses, de 16% [23], em vários estudos transversais.

No estudo de F. Proust *et al.*, de 2009, utilizaram-se o *Boston Naming Test* e o *Token Test*, tendo-se obtido uma prevalência de défices de linguagem de 2% e 0%, respetivamente, 14 meses após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma [22].

Num estudo de Kreiter *et al.*, de 2002, os seguintes fatores foram correlacionados com piores resultados de linguagem de forma estatisticamente significativa aos 3 meses após HSAa e tratamento do aneurisma (86% por *clipping*, 13% por *coiling* e 1% por tratamento conservador), tanto em testes de análise univariada como multivariada: menor grau de escolaridade, raça não-caucasiana e não ser fluente na língua em que o teste é administrado (inglês, neste estudo) [27].

## **5.2. Resultados Funcionais**

A prevalência de défices funcionais é importante nos doentes sobreviventes de HSAa, condicionando em muito a sua independência e qualidade de vida [3, 4, 10–12]. Vários estudos comprovaram a existência de correlações estatisticamente significativas entre défices cognitivos e funcionais [13–15].

### 5.2.1. Atividades de Vida Diária e Empregabilidade

As Atividades Básicas de Vida Diária (ABVDs) são aquelas que se realizam para o autocuidado, e incluem, por exemplo, a alimentação, a higiene, a capacidade de se vestir ou de ir à casa de banho. As Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVDs) dizem respeito à forma como o indivíduo se relaciona com o seu meio, incluindo, por exemplo, a capacidade de utilizar sistemas de comunicação, como falar ao telefone ou por escrito, o uso de transportes pessoais ou públicos, a capacidade de manutenção da própria saúde, de manejo de dinheiro, de realização de tarefas domésticas ou de prestação de cuidados a outrem. Por fim, existem as Atividades Avançadas de Vida Diária (AAVDs), que se relacionam com o estilo de vida do sujeito, não sendo indispensáveis para a manutenção da sua independência. Incluem educação, emprego, ócio, participação em atividades culturais, viagens ou desportos [34].

Défices nas ABVDs estão presentes em 2% a 30% dos doentes com HSAa [19,20,14,35]. As escalas mais comuns para avaliar as ABVDs são a mRS, o Índice de Barthel e o Índice de Katz. Todas estas ferramentas estão muito dependentes de relatos do próprio doente, estando associada alguma incerteza quanto à sua precisão [19,20,34,14,35]. Mayer *et al.* demonstraram que défices de memória visual, função visuoespacial e psicomotora são preditores estatisticamente significativos da existência de défices de ABVDs aos 3 meses após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma, o que sugere uma forte relação entre funções cognitivas e resultados funcionais [13]. Em termos de evolução ao longo do tempo, no estudo longitudinal de Powell *et al.*, que envolveu 47 doentes com tratamento cirúrgico do aneurisma, 4 com tratamento endovascular e 1 com tratamento conservador, com recurso à secção sobre cuidados pessoais da escala *Brain Injury Community Rehabilitation Outcome-39*, não se observa uma melhoria estatisticamente significativa comparando os défices nas ABVDs aos 3, 9 e 18 meses após HSAa, sendo estes de 5,9%, 2,1% e 4,1%, respetivamente [19,20]. No entanto, segundo o estudo

longitudinal de Boerboom *et al.*, de 2015, com avaliação das ABVD através do Índice de Barthel aos 5 meses e aos 4 anos após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma, há melhoria significativa [36].

Défices nas AIVDs são mais frequentes que défices de ABVDs, apresentando uma prevalência entre 44% e 93% em doentes com HSAa [19,20,13,37]. Mayer *et al.* demonstraram que défices de memória visual e função psicomotora são preditores estatisticamente significativos da existência de défices nas AIVDs [13].

Quanto às AAVDs, o parâmetro que é mais consistentemente avaliado é a capacidade de retomar o trabalho prévio. Entre 35% e 67% dos doentes com HSAa são capazes de retomar os seus empregos a tempo inteiro [19,20,38,39], sendo também frequente que os doentes sejam obrigados a aceitar empregos com menor responsabilidade ou menos horas de trabalho [19,39,40]. Em média os doentes retomam os seus empregos 9,4 meses após alta hospitalar [39]. É possível que parte das mudanças relativas à atividade profissional dos doentes se deva ainda a uma reavaliação das prioridades de vida destes, que confrontados com um episódio potencialmente fatal, tomam a decisão consciente de não retomar os seus padrões de vida prévios, independentemente da sua capacidade [19].

Num estudo transversal de 2000 de Carter *et al.*, envolvendo doentes com HSAa e tratamento cirúrgico do aneurisma (92%), tratamento endovascular (7%) e tratamento conservador (1%) concluiu-se, de forma estatisticamente significativa, que os fatores com maior influência no retorno ao trabalho 1 a 5 anos após HSAa são a idade avançada e pior estado neurológico à admissão [38]. Num estudo de Vilkkis *et al.*, de 2012, procurou-se identificar fatores preditivos da situação de trabalho 11 anos após HSAa, com base em dados clínicos colhidos na altura do ictus e tratamento do aneurisma, e resultados de testes neuropsicológicos efetuados 1 ano após HSAa. Idade avançada no ictus é o preditor mais potente de pior situação de trabalho a longo prazo [41].

Neste estudo, concluiu-se que outros preditores estatisticamente significativos de pior situação de trabalho a longo prazo são: pontuação elevada numa escala de autoavaliação de défices funcionais e emocionais 1 ano após HSAa; incapacidade de trabalhar 1 ano após HSAa; e grau de escolaridade mais baixo [41].

Num estudo longitudinal de 2002, Powell *et al.*, com recurso à secção sobre situação de trabalho da escala *Brain Injury Community Rehabilitation Outcome-39*, encontraram-se resultados anormais, definidos como inferiores ao percentil 10 do grupo de controlo, em 72,5% dos doentes aos 3 meses após HSAa, em 56,2% aos 9 meses, e em 49% aos 18 meses. Não se encontrou significância estatística para esta evolução [19,20]. Num estudo transversal de 2000 de Carter *et al.*, envolvendo doentes com HSAa e tratamento cirúrgico do aneurisma (92%), tratamento endovascular (7%) e tratamento conservador (1%), foi reportado 67% de retorno ao trabalho a tempo inteiro, 1 a 5 anos após HSAa [38]. Já num estudo de 2011 de Passier *et al.*, encontrou-se apenas 35,2% de retorno ao trabalho a tempo inteiro e 26,2% de retorno a trabalho com limitações de horário ou responsabilidade, 2 a 4 anos após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma [40]. Num estudo de 2007, de Wermer *et al.*, encontrou-se um retorno ao trabalho a tempo inteiro de cerca de 50% aos 9 anos após HSAa e tratamento endovascular do aneurisma, e 24% de retorno com mudança de posição para uma de menor responsabilidade ou com menos horas de trabalho [39]. Num grande estudo longitudinal de 2012, de Malmivaara *et al.*, verificou-se que 63% dos doentes retomaram a sua atividade profissional e, 10 anos após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma, 36% estavam ainda a trabalhar, estando 27% reformados devido à idade. Apenas 24% dos doentes afirmaram não trabalhar devido à HSAa [42].

### 5.2.2. Qualidade de vida

A qualidade de vida (QdV) divide-se normalmente nas dimensões social, física e mental [14,38]. Parece existir uma evolução favorável da QdV estatisticamente significativa ao longo do tempo [14,36]. Uma das principais ferramentas para a quantificação da QdV é o *Short Form Survey*, que em 36 perguntas divididas em oito domínios (função física, limitações de desempenho devido a problemas físicos, dor, perceção de saúde geral, vitalidade, função social, desempenho emocional, e saúde mental), quantifica a autoavaliação dos doentes em termos de resultado funcional, emocional e perceção geral de saúde [14]. O EuroQol, um questionário que pesquisa défices em cinco dimensões, sendo estas mobilidade, autocuidados, atividades de vida diária, dor e ansiedade/depressão, é outra ferramenta comum na avaliação da QdV [14]. O Índice de Reintegração de Vida Normal é um questionário que avalia de forma geral até que ponto o doente conseguiu retomar a sua vida normal, com uma pontuação de 0 a 99, considerando-se a pontuação de 99 como não tendo défice, 80-98 como tendo défice ligeiro, 61-79 como tendo défice moderado, e inferior a 60 como défice grave [22].

Num estudo longitudinal de Meyer *et al.*, de 2010, com recurso ao *Short Form Survey* e ao EuroQol, verificou-se que à altura da alta hospitalar após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma, 92,2% dos doentes padeciam de défices moderados a graves em pelo menos uma dimensão do EuroQol, existindo uma diminuição estatisticamente significativa quando comparado com a população em geral [14]. Aos 12 meses, este valor baixa para 81,3%, um valor ainda inferior ao da população em geral de forma estatisticamente significativa. Comprovou-se uma melhoria estatisticamente significativa entre a data de alta e os 12 meses após HSAa [14]. Quanto a resultados do *Short Form Survey*, as dimensões mais frequentemente afetadas à data de alta foram a mobilidade, as atividades de vida diária e a dor, com uma prevalência respetiva de défices nestas áreas de 54,9%, 70,6% e 68,6% [14]. Aos 12 meses encontrou-se melhoria

estatisticamente significativa em todos os domínios deste teste, exceto nos da saúde mental, desempenho emocional e perceção de saúde geral [14]. Noutro estudo longitudinal de 2016, de Boerboom *et al.*, verificou-se melhoria estatisticamente significativa no domínio do desempenho emocional do *Short Form Survey* entre os 5 meses e os 4 anos após HSAa e tratamento do aneurisma [36].

Em estudos transversais recorrendo ao Índice de Reintegração de Vida Normal, Proust *et al.* observaram, em 2007, que, aos 14 meses após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma, 14% dos doentes não apresentavam défices na QdV, 78% apresentavam défices leves a moderados e 8% défices graves [22]. Aos 2,75 anos após HSAa e tratamento cirúrgico (92%), endovascular (7%) e conservador do aneurisma (1%), recorrendo à mesma escala, Carter *et al.* reportaram, em 2010, 55% de doentes sem défices na QdV, 33% com défices leves a moderados, e 12% com défices graves [38]. Com recurso a uma análise multivariada, comprovou-se que os fatores que mais contribuíram para uma pior qualidade de vida foram a depressão e défices na função física [38]. Num estudo de 2010 de Scharbrodt *et al.*, sugere-se que os défices na QdV podem persistir até pelo menos 5 anos após a HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma, mesmo em doentes com bons resultados segundo a GOS, especificamente no que diz respeito à função social e perceção de saúde geral [43]. Já em 2012, Malmivaara *et al.*, concluíram que a QdV, com recurso ao EuroQol, aos 10 anos após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma, era semelhante à da população em geral (diferença média de 0.20, para um intervalo de confiança de 95%) [42].

Hutter *et al.* correlacionaram de forma estatisticamente significativa a idade mais avançada e um pior estado neurológico à admissão, com pior QdV aos 4 a 5 anos após HSAa [44]. Neste estudo de 2001, verificaram-se resultados mais baixos no domínio da função social da QdV, de forma estatisticamente significativa, em doentes com aneurisma da artéria cerebral média esquerda

relativamente à artéria cerebral média direita. A existência de aneurismas múltiplos e a ocorrência de eventos intraoperatórios não tiveram efeito significativo sobre a QdV [44]. Outros estudos não encontraram qualquer relação entre a localização do aneurisma e QdV aos 5 anos após HSAa [43]. Com recurso a análise univariada, demonstrou-se associação estatisticamente significativa entre um nível de escolaridade mais baixo (<12 anos), a presença de sintomas depressivos, de défices cognitivos (resultado no Mini-Mental State Examination inferior a 24) e de dependência nas ABVDs (mRS 3 a 5), e pior QdV aos 12 meses após HSAa [14]. A idade, o sexo feminino e uma condição económica e profissional desfavorável associam-se a pior QdV aos 3,6 anos após HSAa [45]. Sintomas de ansiedade, depressão e fadiga, correlacionaram-se fortemente com pior QdV 2 a 4 anos após HSAa [15]. Também piores resultados cognitivos, medidos através de um questionário de autoavaliação, o *Cognitive Failure Questionnaire*, traços de neuroticismo e um estilo de *coping* passivo correlacionaram-se fortemente com pior QdV 2 a 4 anos após HSAa [15]. A existência de sintomas de Perturbação de Stress Pós-Traumático foi o único preditor estatisticamente significativo do domínio da saúde mental da QdV, num estudo de Noble *et al.*, de 2008, sendo também significativo no que diz respeito à QdV física, qualidade do sono e fadiga [46].

### **5.2.3. Depressão**

A prevalência de depressão em doentes com HSAa é de 5% a 27%. Ao contrário de outros parâmetros cognitivos que melhoram ao longo do tempo, a depressão mantém-se estável nos anos que se seguem à HSAa, como demonstrado por Powell *et al.* e por Boerboom *et al.* [19,20,36]. Parece não existir relação estatisticamente significativa entre a existência de depressão e de défices cognitivos [24,13].

Num estudo de 2002, Powell *et al.* avaliou-se a prevalência de sintomas de depressão e ansiedade com a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, na qual os doentes autoavaliam a

existência de 14 sintomas ou comportamentos de depressão e ansiedade, 7 de cada, na semana que precede o seu preenchimento. Os resultados vão até 21 pontos em cada subescala, tendo-se considerado resultados anormais se iguais ou superiores a 11 pontos. Aplicaram ainda a Escala de Depressão de Beck nos doentes que se mostraram mais colaborantes, uma ferramenta com sensibilidade comprovada para a depressão, na qual os resultados variam de 0 a 63, considerando-se neste estudo anormais se iguais ou superiores a 19 [19]. Relativamente à parte da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão dirigida à depressão, obtiveram-se resultados anormais em 14% dos doentes aos 3 meses após HSAa, 8,5% aos 9 meses, e 10,2% aos 18 meses, o dobro a triplo do verificado na população controlo. Quanto à Escala de Depressão de Beck, obtiveram-se resultados anormais em 9,1% dos doentes aos 3 meses, 11,4% aos 9 meses, e 16,3% aos 18 meses. Uma análise univariada entre os resultados destes doentes e os do grupo de controlo, revela uma diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo de controlo aos 3 meses, mas não aos 9 ou aos 18 meses após HSAa. No entanto, não se demonstrou uma recuperação estatisticamente significativa dos 3 para os 9 meses, ou dos 9 para os 18 meses após HSAa [19,20]. Estudos recentes apoiam a hipótese de que não há recuperação significativa dos sintomas de depressão ao longo do tempo nesta doença [36]. Num estudo de Boerboom *et al.*, num estudo longitudinal de 2016, com recurso à *Center for Epidemiologic Studies - Depression Scale* e controlo aos 5 meses e aos 4 anos após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma, não se demonstrou uma recuperação estatisticamente significativa, tendo-se verificado uma prevalência de sintomas depressivos estável, de cerca de 27%, ao longo do tempo [36].

Em termos de resultados de estudos transversais, em 2008 Ørbo *et al.* reportaram uma prevalência de sintomatologia depressiva, com recurso à Escala de Depressão de Beck, de apenas 5%, um ano após HSAa e tratamento cirúrgico do aneurisma [24]. Em 2009 Martinaud *et al.*, com recurso à *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*, observaram que 12% dos doentes

estavam deprimidos aos 18 meses após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma [23]. Em 2000, Carter *et al.* reportaram uma prevalência de sintomas depressivos de 36%, 1 a 5 anos após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma, com recurso à Escala de Autoavaliação de Depressão de Zung [38].

#### **5.2.4. Ansiedade**

A prevalência de ansiedade em doentes com HSAa é de 16% a 59% [19,20,23,47]. À semelhança da depressão, a ansiedade mantém-se estável nos dois anos que se seguem à HSAa, como demonstrado por Powell *et al.* e von Vogelsang *et al.* [19,20,47].

Em 2002 Powell *et al.* avaliaram a prevalência de sintomas de depressão e ansiedade com recurso à Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, tendo obtido resultados anormais relativos à ansiedade em 16% dos doentes aos 3 meses após HSAa, 17% aos 9 meses, e 18,4% aos 18 meses, o triplo do verificado na população controlo. Uma análise univariada entre os resultados destes doentes e os do grupo de controlo, revela uma diferença estatisticamente significativa aos 3, 9 e 18 meses após HSAa. Apesar do ligeiro aumento aparente da prevalência de ansiedade, não se demonstrou pioria ou recuperação estatisticamente significativa dos 3 para os 9 meses, ou dos 9 para os 18 meses após HSAa [19,20]. Num estudo de 2015 de von Vogelsang *et al.*, procuraram-se explorar os níveis de ansiedade aos 6 meses, 1 ano e 2 anos após HSAa e tratamento do aneurisma, recorrendo ao *State-trait anxiety inventory*, um inventário psicológico introspectivo constituído por 40 itens autorrelatados relativos aos efeitos da ansiedade. Observou-se que a maioria dos doentes obteve uma pontuação significativamente superior ao da população em geral em todos os três pontos de seguimento, e que cerca de 59% obtiveram uma pontuação acima do valor de corte para significância clínica de ansiedade, em pelo menos um dos pontos de seguimento.

Não se verificou evolução estatisticamente significativa nos níveis de ansiedade entre os três momentos de avaliação até aos 2 anos [47].

Num estudo translacional de 2009, Martinaud *et al.* reportaram sintomas de ansiedade em 27% dos doentes, 28 meses após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma [23].

Uma explicação potencial para a manutenção de altos níveis de ansiedade ao longo do tempo é a perceção de uma fraca recuperação da doença e crença na natureza crónica da mesma, pelo que a identificação de indivíduos com altos níveis de ansiedade e disponibilização de cuidados de suporte psicológico poderia potencialmente melhorar o resultado a longo prazo [47].

#### **5.2.5. Stress Pós-Traumático**

A prevalência de sintomas de stress pós-traumático em doentes com HSAa é de 13% a 37%. Alguns estudos sugerem uma evolução favorável deste parâmetro ao longo do tempo, mantendo-se ainda assim, com uma prevalência cerca de três vezes superior à da população em geral, aos 18 meses após HSAa [19,20], mas estudos mais recentes sugerem que a prevalência se mantém estável ao longo do tempo [46].

A equipa de Powell *et al.* foi pioneira no estudo desta matéria em 2002, e recorreu à *Revised Impact of Events Scale* para quantificar a prevalência de pensamentos intrusivos sobre a doença ou a hospitalização e reações de evitamento a lembranças das mesmas. Aos 3 meses após HSAa, 60% dos doentes apresentavam pelo menos um destes sintomas a um nível comparável ao de pessoas com diagnóstico de Perturbação de Stress Pós-Traumático (PSPT), e 30% apresentavam ambos. Aos 9 meses, a prevalência destes sintomas caiu para metade, a um ritmo semelhante ao verificado em doentes com outros traumas, mantendo-se ainda assim bastante alta, de 25,5% para pensamentos intrusivos e 17% para reações de evitamento [19]. Num estudo da mesma equipa, com os mesmos doentes, comprovou-se melhoria destes parâmetros, dos 9 aos 18 meses após

HSAa, baixando a prevalência de pensamentos intrusivos para 22% e de reações de evitamento para 13% [20]. Aplicando a ANOVA, verificou-se melhoria estatisticamente significativa de ambos os parâmetros dos 3 para os 9 meses após HSAa. Dos 9 aos 18 meses, demonstrou-se melhoria estatisticamente significativa no domínio dos pensamentos intrusivos, e uma tendência estatística de melhoria no domínio das reações de evitamento [20]. Num estudo longitudinal mais recente, de 2008, Noble *et al.* avaliaram a prevalência de PSPT, com recurso aos critérios diagnóstico da *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª Edição (DSM-IV), aos 3 e aos 13 meses após HSAa. Em ambas as avaliações, 37% dos doentes tinham critérios para o diagnóstico de PSPT, um valor quatro vezes superior ao da população em geral. A análise estatística com o Teste de Wilcoxon não revelou diferenças estatisticamente significativas no número ou gravidade dos sintomas de PSPT entre os dois momentos de avaliação, e o Teste de Correlação de Spearman também revelou que estes resultados se mantiveram estáveis [46].

Como preditores estatisticamente significativos da existência de sintomas de PSPT, aos 3 meses após HSA identificaram-se idade mais jovem e estratégias inadequadas de *coping*, e 13 meses após HSA, apenas estratégias inadequadas de *coping* [46].

### **5.3. Neuroimagem e Défices Neuropsicológicos após Hemorragia Subaracnoideia**

#### **Aneurismática**

##### **5.3.1. Perspetiva Histórica**

No final dos anos 80, quando se começaram a investigar os diferentes défices neuropsicológicos e a sua prevalência a longo prazo em doentes com HSAa, procurou-se correlacioná-los com achados em exames imagiológicos [48–50]. Em dois estudos de J. Vilkki *et al.*, de 1989 e 1990, observaram-se, respetivamente, 118 e 83 doentes intervencionados cirurgicamente por rotura aneurismática, tendo-se feito uma bateria de testes psicológicos e um exame de tomografia computadorizada (TC) um ano após a cirurgia. Comprovou-se a existência de

uma forte correlação estatisticamente significativa entre enfartes observados por TC e a presença de défices neurocognitivos [48,49]. Genericamente, doentes com imagens compatíveis com enfartes laterais esquerdos apresentaram défices em tarefas que requeressem eficiência verbal, incluindo exercícios de memória e de raciocínio categórico, e doentes com enfartes laterais direitos apresentaram piores resultados em tarefas visuoespaciais. Em ambos os casos, os défices tornaram-se mais pronunciados quando associados a dano cerebral difuso. Enfartes frontais mediais correlacionaram-se com piores resultados em testes de memória [48]. A presença de dano cerebral difuso isolado correlacionou-se com piores resultados a nível da fluência verbal, raciocínio categórico e memória [48,49]. Doentes sem achados imagiológicos de enfarte não apresentaram diferenças estatisticamente significativas relativamente à avaliação neuropsicológica quando comparados com o grupo de controlo [48]. Défices cognitivos em doentes com enfartes laterais esquerdos, frontais mediais ou dano cerebral difuso isolado, correlacionaram-se também com pior resultado na GOS (33%), dificuldades nos relacionamentos interpessoais (25%) e com a impossibilidade de retorno ao trabalho (25%) [48,49]. Não foi comprovada nenhuma correlação entre a existência de lesões e distúrbios de depressão ou ansiedade, apesar de serem frequentemente reportados nos doentes com enfartes laterais direitos [49]. No entanto, num estudo anterior, de 1985, pela mesma equipa, reportaram-se doentes com defeitos cognitivos severos, sem achados em TC [51].

A Ressonância Magnética (RM) permite identificar danos estruturais causados pela hemorragia primária, pelo seu tratamento, ou por fenómenos de isquémia cerebral tardia, que podem originar défices neuropsicológicos ou cognitivos [52,53].

Em 1989, num dos primeiros estudos com recurso à RM, pelos autores B. Romner *et al.*, no qual participaram 20 doentes intervencionados cirurgicamente nas primeiras 72 horas após rotura intracraniana de aneurisma, avaliados posteriormente com Ressonância Magnética (RM) e

testes psicológicos, não se conseguiu estabelecer uma relação estatisticamente significativa entre a existência de áreas de enfarte em RM e de défices neuropsicológicos. No entanto, a ausência de imagens patológicas na RM não excluía a existência de défices cognitivos, nem o oposto [50]. Apenas se comprovou uma clara correlação entre a existência de hipertensão arterial prévia à rotura e a extensão das lesões vistas por RM [50]. Já um estudo de P. Bendel *et al.*, de 2008, demonstrou que o volume de lesões parenquimatosas com sinal de elevada intensidade em T2, ou sinal de baixa intensidade em T1, compatíveis com enfarte, derivadas da HSAa ou iatrogenia pelo tratamento da mesma, se correlacionaram de forma estatisticamente significativa com os resultados neuropsicológicos. Este estudo sugere que lesões vistas por RM afetando ambos os lobos temporais mediais geram, tipicamente, défices de memória, lesões unilaterais no hemisfério dominante causam défices de memória verbal, e lesões no hemisfério não dominante afetam a memória visuoespacial [54].

Atualmente, novas técnicas de imagem estão cada vez mais disponíveis para a investigação clínica, como as diferentes modalidades da Ressonância Magnética, desde estudos morfométricos, a Ressonância Magnética Funcional (RMF), e outras técnicas, como a TC de Perfusão ou a Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT). Estas poderão ser ferramentas importantes na decisão terapêutica e previsão de resultados funcionais e cognitivos após HSAa [55].

Alguns estudos parecem sugerir que o dano difuso e atrofia cerebral consequentes à HSAa são os principais responsáveis pela existência de défices neuropsicológicos, em detrimento de lesões focais [8,56–58]. Num artigo de 2009 de P. Bendel *et al.*, com recurso a estudos morfométricos por RM, demonstrou-se que a medição do volume temporomesial por RM Volumétrica, especialmente do hipocampo, pode fornecer informações importantes relativas à função cognitiva destes doentes, mas não se obteve significância estatística dado o baixo tamanho

da amostra [56]. Aplicou-se uma análise morfométrica baseada em *voxels* às RMs de 37 doentes de HSAa com aneurisma da artéria comunicante anterior e um bom *outcome* clínico (GOS 4 ou 5), e 30 controlos saudáveis, e fez-se uma avaliação neuropsicológica. Demonstrou-se que em doentes com défices neuropsicológicos houve diminuição do rácio de Volume de Substância Cinzenta/Volume Intracraniano Total (GM/ICV) e aumento do rácio de Volume de Líquido Cefalorraquídeo/Volume Intracraniano Total (CSF/ICV). Estes achados eram mais marcados em doentes com défices relativos à função executiva [56]. Verificou-se existir atrofia cortical bilateral de ambos os lóbulos frontais, principalmente nas áreas basais, dos doentes com HSAa, atrofia no tronco cerebral, regiões talâmica e hipotalâmica, e também no núcleo caudado ipsilateral em doentes tratados cirurgicamente. Detetaram-se ainda pequenas áreas de atrofia nos lobos temporais [56]. Os autores concluem assim, que após HSAa, a atrofia de substância cinzenta, principalmente a nível cortical frontobasal, e a nível do hipocampo ipsilateral em abordagens cirúrgicas, em conjunto com lesões focais corticais e lesões corticais focais por retração cerebral de cada indivíduo, podem explicar os défices neuropsicológicos tão comuns nos doentes tratados por HSAa [56]. Num outro estudo, o mesmo grupo demonstrou uma clara correlação entre a performance neuropsicológica e a redução do volume temporomesial, que se segue à HSAa e ao tratamento do aneurisma [57]. Examinou-se o impacto das alterações do volume da estrutura cerebral no desempenho neurocognitivo, avaliando os resultados de RM Volumétrica realizada um ano após HSAa de 155 doentes, aleatoriamente designados para tratamento cirúrgico ou endovascular, com bom *outcome* clínico. Correlacionou-se, de forma significativa, um volume reduzido do hipocampo com uma pobre pontuação em vários parâmetros da função cognitiva, como memória visual, atenção, flexibilidade cognitiva, capacidade intelectual e velocidade psicomotora. Não se demonstrou correlação entre alterações do volume amigdalino e a existência de défices neuropsicológicos [57]. Novamente em 2010, estes autores estabeleceram a existência de uma

relação estatisticamente significativa entre atrofia cerebral global e déficit cognitivo após HSAa [8]. Neste estudo, 76 doentes foram submetidos a RM Volumétrica um ano após HSAa, assim como 30 controlos saudáveis. Utilizou-se o CSF/ICV e o *modified cella media index* (mCMI), a razão entre o diâmetro biparietal do crânio e o diâmetro externo máximo dos ventrículos laterais na parte central dos ventrículos laterais, quantificados por mapeamento paramétrico estatístico, para determinar a dilatação ventricular e o alargamento sulcal. Ambos os parâmetros encontravam-se mais elevados nos doentes com HSAa, correlacionando-se de forma estatisticamente significativa com o desfecho clínico, quantificado utilizando a GOS, e com a existência de défices neuropsicológicos [8]. De notar ainda que doentes com scores inicialmente mais elevados, na Escala de Hunt-Hess e na Escala de Fisher, apresentaram mCMIs e rácios CSF/ICV mais pronunciados, assim como doentes com hidrocefalia pré-operatória [8]. Assim, os autores sugerem que o alargamento ventricular e sulcal pós-HSAa, juntamente com a redução do volume de substância cinzenta, podem indicar atrofia generalizada, e não hidrocefalia crónica, correlacionando-se com a existência de défices cognitivos após HSAa. Quanto ao mCMI, este provou ser uma ferramenta eficaz para avaliar o dano cerebral atrófico difuso após HSAa [8].

A RM Funcional é uma modalidade de neuroimagem que mede a atividade cerebral detetando alterações no fluxo sanguíneo cerebral (FSC), que se pressupõe estar acoplado a ativação neuronal [55]. A RM funcional representa um possível passo em direção a uma maior capacidade de prever o prognóstico de doentes que sofrem de lesão cerebral aguda, incluindo HSAa [58]. Ao ser capaz de avaliar a função cerebral em tempo real, tem uma vantagem sobre as modalidades estruturais. No entanto, o seu uso permanece em grande parte experimental [55]. A literatura sobre a RMF em doentes com HSAa é escassa. Num único estudo prospetivo de 2013, o primeiro a providenciar provas por RMF de défices de memória na recuperação após HSAa, 11 doentes com HSAa e 10 indivíduos saudáveis foram submetidos a RMF, e, ao realizarem tarefas envolvendo a

memória de trabalho verbal, demonstrou-se um desempenho significativamente pior dos doentes relativamente aos indivíduos saudáveis. Este défice de memória acompanhava-se de um aumento significativo do sinal dependente do nível de oxigénio no sangue em áreas corticais bilaterais dispersas [58]. Os autores teorizam que os défices na memória de trabalho verbal se possam acompanhar por alterações hemodinâmicas generalizadas correspondendo a alterações da atividade neuronal, colocando a hipótese de que o dano causado pela HSAa possa induzir uma desconexão subcortical e subsequente decréscimo de eficiência no processamento neuronal [58]. Estes achados parecem estar em concordância com a hipótese de que a existência de dano difuso e atrofia cerebral generalizada são os principais responsáveis pelos défices neuropsicológicos em doentes com HSAa [8,56–58].

Quanto à relação entre achados na SPECT e défices neuropsicológicos, publicou-se um estudo em 2008, de Mustonen *et al.*, no qual se fez SPECT antes do tratamento da HSAa e novamente uma semana após tratamento cirúrgico ou endovascular, e uma avaliação neuropsicológica aos 12 meses após HSAa [59]. Achados de perfusão cerebral aumentada correlacionaram-se de forma significativa com défices de função cognitiva e linguagem, e ainda com imagens de isquémia em RM aos 12 meses após HSAa [59]. Já num estudo de 2015 com recurso à TC de Perfusão, não foram encontradas correlações entre alterações da perfusão cerebral na fase aguda da HSAA e a existência de défices neuropsicológicos [26]. Neste estudo fez-se TC de Perfusão nas primeiras 24 horas após o ictus, procurando-se estudar a relação entre estes e resultados cognitivos obtidos 3 meses após HSAa e tratamento do aneurisma por *coiling* ou *clipping*. [26].

### 5.3.2. Neuroimagem e Défices de Memória

Nos estudos pioneiros do final dos anos 80 de Vilkki *et al.* demonstrou-se de forma estatisticamente significativa que, em relação a TC realizada 1 ano após tratamento cirúrgico de HSAA, enfartes laterais esquerdos se relacionavam com défices de memória verbal, enfartes laterais direitos com défices de memória visual, e enfartes frontais mediais com piores resultados de memória [48]. Na presença de dano cerebral difuso os défices tornam-se mais pronunciados [48,49]. Estudos mais recentes suportam algumas destas conclusões, como um estudo prospectivo de 2002 de Kreiter *et al.*, no qual se procurou relacionar imagens de TC realizadas à data de alta com resultados de testes neuropsicológicos 3 meses após HSAA e tratamento do aneurisma (86% por *clipping*, 13% por *coiling* e 1% por tratamento conservador). Neste correlacionaram-se de forma significativa, défices de memória e a presença de enfarte no hemisfério esquerdo [27]. Num outro estudo de Vilkki *et al.*, de 2004, no qual se avaliaram doentes 1 ano após HSAA e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma, com recurso a uma bateria de testes neuropsicológicos e com TC e/ou RM, demonstrou-se existir uma relação estatisticamente significativa entre enfartes do hemisfério esquerdo ou bilaterais e alterações da memória verbal, mas não se encontrou relação entre enfartes direitos e défices de memória visual [60].

Relativamente a achados em RM, Bendel *et al.* concluem, num estudo de 2008, que lesões afetando ambos os lobos temporais mediais geram défices de memória, lesões unilaterais no hemisfério dominante tendem a causar défices de memória verbal, e lesões no hemisfério não dominante tendem a afetar a memória visuoespacial [54]. Em estudos de 2009, Proust *et al.* encontraram uma associação estatisticamente significativa entre défices de memória verbal e lesões no giro frontal medial em RM, 14 meses após HSAA tratada [22], e Martinaud *et al.* correlacionaram, também de forma significativa, lesões nos giros frontal médio esquerdo, frontal inferior esquerdo e parte superior do giro frontal medial direito e défices de memória verbal [23].

Num estudo de 2006 de Bendel *et al*, realizou-se RM Volumétrica 1 ano após HSAa e tratamento endovascular ou cirúrgico do aneurisma. Encontraram-se volumes hipocampais bilaterais significativamente reduzidos nestes doentes, e a diminuição do volume do hipocampo correlacionou-se significativamente com pior desempenho na secção dirigida à memória visual da *Wechsler Memory Scale*, mas não com a *Rey-Osterrieth Complex Figure*, ou com a secção dirigida à memória verbal da *Wechsler Memory Scale* [57].

Num estudo pioneiro de T. Ellmore *et al*. de 2013, submeteram-se doentes com HSAa a RM funcional enquanto completavam uma variante da *Sternberg verbal working memory task*. O intervalo entre a HSAa e a RMF variou de 1 a 17 meses, exceto para um doente que realizou este teste 170 meses após HSAa [58]. Na primeira parte desta tarefa apresentavam-se visualmente e de forma sequencial 4 letras aos doentes, que as deviam memorizar, seguindo-se um intervalo de 6 segundos durante o qual o doente devia preservar a memória das letras, até à terceira fase do teste em que se mostravam várias letras aos doentes, que deviam indicar se correspondiam às letras previamente apresentadas [58]. Encontrou-se um défice estatisticamente significativo da memória de trabalho verbal, acompanhado de um aumento generalizado do sinal de ativação dependente do nível de oxigénio no sangue nestes doentes, quando comparados com controlos, nas três partes do teste. A maior diferença encontrou-se na primeira fase do teste [58]. Os autores teorizam que a HSAa possa induzir dano subcortical generalizado, e conseqüente diminuição da eficiência e aumento do esforço associado ao processamento neuronal [58].

Não se relacionaram de forma significativa achados em SPECT [59] ou TC de Perfusão [26] com a existência de défices de memória.

### 5.3.3. Neuroimagem, Disfunção Executiva e Linguagem

Nos estudos pioneiros do final dos anos 80 de Vilkki *et al.* demonstrou-se que, relativamente a TC realizada 1 ano após tratamento cirúrgico de HSAa, enfartes laterais esquerdos correlacionavam-se de forma significativa com piores resultados em termos de funções executivas e de linguagem [48], assim como a presença de dano cerebral difuso [48,49]. Um estudo mais recente da mesma equipa, de 2004, no qual se avaliaram doentes 1 ano após HSAa tratada com recurso a uma bateria de testes neuropsicológicos e com TC e/ou RM, não suporta estas conclusões, não se tendo revelado relação entre défices de função executiva e a existência e localização de enfarte [60].

Num estudo de 2009, Proust *et al.* não se encontrou associação entre disfunção executiva ou défices de linguagem e a existência e localização de enfarte, 14 meses após HSAa tratada [22]. Já num estudo do mesmo ano de Martinaud *et al.*, determinou-se, de forma estatisticamente significativa, uma correlação entre défices cognitivos executivos e lesões das regiões frontal esquerda e centro semioval, sendo a existência de lesões na parte superior do giro frontal superior esquerdo o fator mais fortemente associado à disfunção executiva [23]. Défices na capacidade de iniciação correlacionaram-se de forma significativa com lesões na parte superior do giro frontal superior esquerdo, défices na capacidade de inibição de impulsos correlacionaram-se de forma significativa com lesões na parte anterior do centro semioval, défices na capacidade de coordenação correlacionaram-se de forma significativa com lesões no giro frontal medial esquerdo e giro frontal médio esquerdo, e défices na capacidade de dedução correlacionaram-se de forma significativa com lesões na parte inferior do giro frontal superior. Não se encontraram correlações com a flexibilidade cognitiva [23].

Outros estudos parecem apontar para um papel importante de dano cerebral difuso nos resultados destes parâmetros cognitivos [56,57]. Um estudo de 2006 de Bendel *et al.*, com

realização de RM Volumétrica 1 ano após HSAa tratada, correlaciona de forma estatisticamente significativa volumes reduzidos do hipocampo com défices de flexibilidade cognitiva, capacidade intelectual e velocidade psicomotora [57]. Outro estudo da mesma equipa, de 2009, com recurso a estudos morfométricos por RM realizados 1 ano após HSAa tratada, demonstrou GM/ICV diminuído e CSF/ICV aumentado em doentes com défices na função executiva, mas não se obteve significância estatística dado o baixo tamanho da amostra. Também não se encontraram correlações entre estes défices e áreas específicas de atrofia [56]. A extensão da perda de volume de substância cinzenta correlacionou-se a pior desempenho em testes de função executiva, de forma significativa [56].

Quanto à relação entre achados na SPECT e disfunção executiva, num estudo de 2008 de Mustonen *et al.*, no qual se fez SPECT antes do tratamento da HSAa e novamente uma semana após tratamento cirúrgico ou endovascular, e uma avaliação neuropsicológica aos 12 meses após HSAa, correlacionaram-se, de forma estatisticamente significativa, achados de perfusão cerebral aumentada na primeira SPECT com piores resultados nalguns testes de função executiva (Teste de Stroop, *Boston Naming Test*, e *Trail Making Test*). Correlacionaram-se também de forma significativa, achados de perfusão cerebral aumentada na segunda SPECT e piores resultados nos mesmos testes de função executiva e ainda em testes de linguagem (Teste de Fluência Verbal e Semântica). Encontrou-se também uma correlação estatisticamente significativa entre a presença de achados isquémicos em RM aos 12 meses após HSAa e a magnitude do aumento de perfusão cerebral em ambas as SPECTs [59]. Já num estudo com recurso a TC de Perfusão não se encontraram relações entre achados imagiológicos e défice executivo ou de linguagem [26].

#### **5.4. Défices devido a Hemorragia, *Clipping* e *Coiling***

Desde os anos 90, quando os *coils* de Guglielmi foram introduzidos na prática clínica, o *coiling* endovascular tem vindo a ganhar popularidade como alternativa menos invasiva ao *clipping* cirúrgico, no tratamento de aneurismas. Ao longo dos anos, com o desenvolvimento de técnicas e dispositivos mais avançados, aneurismas que antigamente só poderiam ser tratados com recurso a cirurgia podem hoje ser intervencionados endovascularmente [61].

Segundo achados de um grande estudo internacional prospetivo, randomizado, de 2002, o *International Subarachnoid Aneurysm Trial*, o desfecho clínico, medido com recurso à mRS, é melhor entre doentes tratados endovascularmente do que em doentes tratados cirurgicamente [62]. No entanto este estudo foi criticado por a sua amostra não representar a realidade da maior parte dos centros hospitalares, já que apenas incluía doentes com critérios para ambas as opções terapêuticas [61].

Muitos estudos não encontraram diferença estatisticamente significativa entre o tratamento endovascular e cirúrgico, em relação a resultados de memória visual [22,25,63], atenção [25,63,64], função executiva [22,25,63], linguagem [22,25,63,64], retorno ao trabalho [63,64], QdV [22,63,64], depressão [22,63,64] ou ansiedade [22,63,64].

Alguns estudos apontam para piores resultados a nível da memória verbal no tratamento cirúrgico [22,64]. É o caso de um estudo de F. Proust *et al.*, de 2009, que comparou resultados cognitivos e funcionais aos 14 meses após HSAA entre o tratamento endovascular e o tratamento cirúrgico do aneurisma, tendo sido a memória verbal o único parâmetro a revelar diferença significativa [22]. Num estudo de Bellebaum *et al.*, encontrou-se diferença estatisticamente significativa, com piores resultados dos doentes tratados por *clipping* relativamente aos submetidos a *coiling*, no que diz respeito à depressão (em medições utilizando a Escala de Depressão de Beck e a *Bond Lader Visual Analogue Scale*), à função executiva (*Dysexecutive Questionnaire*), à

memória visual (*Benton Visual Retention Test*), à memória verbal (com piores resultados na evocação imediata, mas não na tardia da secção dirigida à memória verbal da *Wechsler Memory Scale*) e à atenção (com piores tempos de reação num teste em que os doentes pressionam um botão em resposta a um estímulo visual) [64]. Num estudo de Hadjivassiliou *et al.*, 1 ano após HSAa tratada, a execução de RM demonstrou a existência de encefalomalácia focal exclusivamente no grupo cirúrgico, em 48% destes doentes [53]. Este grupo também apresentou uma incidência estatisticamente mais alta de enfarte único ou múltiplos pequenos enfartes no território vascular do aneurisma, não se verificando esta diferença na incidência de enfartes maiores ou dano isquémico global [53]. Sugere-se que o tratamento endovascular possa causar menos danos cerebrais estruturais do que o cirúrgico, tendo também um resultado cognitivo mais favorável [53].

Pelo contrário, alguns estudos apontam para piores resultados em doentes com tratamento endovascular, como é o caso do de Frazer *et al.*, no qual aos 6 meses após HSAa se encontraram resultados significativamente piores nos testes de função executiva (Teste de Stroop e *Trail Making Test*) e velocidade de processamento de informação (*Symbol Digit Modalities* da *Wechsler Memory Scale*) em doentes tratados por *coiling*, quando comparados com doentes tratados por *clipping* [25]. Num estudo de Meyer *et al.* de 2010, encontraram-se diferenças estatisticamente significativas na QdV entre os doentes alocados ao tratamento endovascular e os alocados à cirurgia à data de alta. Os doentes submetidos a *clipping* apresentaram melhores resultados em dois testes para avaliar a QdV, o *Short Form Survey* e o EQ VAS, a escala analógica visual que corresponde à segunda parte do EuroQol [14]. De notar que não foram encontradas diferenças significativas da QdV entre os dois grupos aos 12 meses após HSAa tratada [14]. Num estudo de Scharbrodt *et al.*, de 2009, a opção terapêutica do aneurisma não se correlacionou com a QdV medida através do *Short Form Survey* aos 5 anos após HSAa [43].

Para tentar individualizar os défices devido à hemorragia propriamente dita e aqueles devido ao tratamento da HSAa, num estudo de 2013, de Krajewski *et al.* recorreu-se a doentes com hemorragia subaracnoideia perimesencefálica não-aneurismática, uma hemorragia normalmente de origem venosa, tipicamente tratada de forma conservadora sem intervenção cirúrgica [65]. Neste estudo recrutaram-se 13 doentes com HSAa por rotura de aneurisma da circulação anterior tratado por *coiling*, 15 doentes sujeitos a *coiling* eletivo de aneurisma da circulação anterior, e 14 doentes com hemorragia subaracnoideia perimesencefálica não-aneurismática. Os doentes foram submetidos a testes neuropsicológicos e foi colhida a sua história profissional, tendo o tempo médio entre a alta hospitalar e a investigação clínica sido de 23,4, 20,5 e 30,4 meses para cada grupo, respetivamente. Em TC à data de alta não se observavam enfartes em nenhum doente [65]. Observou-se uma maior tendência para défices de memória verbal nos grupos da HSAa e da hemorragia perimesencefálica, uma maior tendência para défices na velocidade de processamento cognitivo no grupo de doentes com hemorragia perimesencefálica, e maior tendência a comprometimento da capacidade de atenção nos grupos da HSAa e dos doentes submetidos a *coiling* eletivo, mas sem correlação estatística significativa [65]. Sem correlação significativa com o grupo em que se inseriam, foram observados sinais de depressão clínica em 21% dos doentes, 45% queixavam-se de alguma sintomatologia, como cefaleias ou falta de concentração, e 55% foram incapazes de retomar o seu trabalho prévio. Esta observação é particularmente interessante tendo em conta que 60% dos doentes no grupo com aneurismas incidentais, dos quais se poderia esperar um percurso clínico sem intercorrências com rápido retorno ao trabalho, perderam o seu emprego [65]. Estes achados sugerem que os resultados cognitivos e funcionais dos doentes com HSAa tratada não podem ser inteiramente explicados pela abordagem terapêutica escolhida [65].

## 6. Conclusão

A prevalência de défices cognitivos é superior nos primeiros 3 meses após HSAa, parecendo melhorar ao longo do tempo, mas mantendo uma prevalência significativa a longo prazo. Os domínios cognitivos em que os doentes com HSAa mostram comprometimento incluem memória (verbal, visual e de trabalho), função executiva e linguagem. A memória verbal e visual são os domínios cognitivos mais frequentemente afetados, enquanto que a memória de trabalho é o domínio com menor prevalência de défices. A função executiva abarca habilidades cognitivas de alto nível como planeamento, resolução de problemas, flexibilidade cognitiva, inibição de impulsos e tomada de decisões, existindo uma enorme variedade de testes para a avaliar. Como tal, a prevalência de disfunção executiva em doentes com HSAa tratada é muito variável. A função de linguagem também é uma categoria ampla, envolve a compreensão e expressão de informação escrita e oral, e a prevalência de comprometimento da linguagem em doentes com HSAa é altamente variável.

Os défices funcionais incluem dificuldades na realização de atividades de vida diária, empregabilidade, qualidade de vida, depressão, ansiedade e stress pós-traumático. As ferramentas para avaliar estes défices estão muito dependentes de relatos do próprio doente, pelo que se associam a alguma incerteza quanto à sua precisão. Os défices relativos às atividades de vida diária e qualidade de vida melhoram ao longo do tempo, podendo atingir níveis muito semelhantes aos da população em geral a longo prazo. Pelo contrário, a prevalência de sintomatologia depressiva, ansiosa e de stress pós-traumático mantem-se estável. Uma grande parte dos doentes com HSAa é incapaz de retomar os seus empregos a tempo inteiro, sendo frequente que os doentes sejam obrigados a aceitar empregos com menor responsabilidade ou menos horas de trabalho.

Foram encontradas várias correlações entre diferentes défices cognitivos e funcionais.

Relativamente a achados em exames de neuroimagem, a sua correlação com DNPs não é consensual. Existem estudos correlacionando lesões focais em TC ou RM com défices cognitivos específicos, enquanto que outros estudos, com recurso a Ressonância Magnética Funcional ou estudos morfométricos através de Ressonância Magnética, sugerem que o dano difuso causado por HSAa e atrofia cerebral consequente são os principais responsáveis pela existência de DNPs, em detrimento de lesões focais.

Quanto à relação entre os DNPs e as opções terapêuticas da HSAa, o *coiling* endovascular e o *clipping* cirúrgico, os resultados são controversos. A ideia prevalente é que a intervenção endovascular tem um menor impacto cognitivo negativo, principalmente no que diz respeito à memória verbal, quando comparado com o *coiling*. No entanto, vários estudos revelaram não existir diferença significativa entre o tratamento endovascular e cirúrgico em termos de resultados cognitivos e funcionais. Outros revelaram resultados significativamente piores nos testes de função visuoespacial, função executiva, velocidade de processamento de informação e QdV em doentes tratados por *coiling*, quando comparados com doentes tratados por *clipping*. Achados recentes de estudos comparando doentes com HSAa e doentes com hemorragia subaracnoideia perimesencefálica não-aneurismática sugerem que os resultados cognitivos e funcionais dos doentes com HSAa tratada não podem ser inteiramente explicados pela abordagem terapêutica escolhida.

Dadas as conclusões estabelecidas, recomenda-se a prestação de cuidados psicológicos pós-operatórios completos e um programa de reintegração passo-a-passo no local de trabalho após a fase clínica de internamento dos doentes com HSAa tratada, inclusivamente para doentes com um aparente bom estado geral. Os profissionais de saúde devem estar atentos a queixas cognitivas menores e episódios depressivos, de ansiedade e de sintomatologia característica da PSPT, para

que se possa fornecer ajuda especializada numa fase inicial, conforme necessário. É também de extrema importância informar e preparar o doente para as possíveis dificuldades que terá na reintegração na sociedade.

## **7. Agradecimentos**

Gostaria de agradecer a todos aqueles que tornaram possível a realização deste trabalho. Desde já o meu orientador, Professor Doutor Marcos Barbosa pela orientação, apoio e disponibilidade ao longo da realização deste Artigo de Revisão.

Dirijo um agradecimento especial aos meus pais que sempre me incentivaram a fazer mais e melhor, a enfrentar todos os desafios e que sempre me deram força e alegria para seguir em frente.

Agradeço ainda aos meus amigos e aos meus cães, que estiveram sempre do meu lado durante esta fase, e cujas lambidelas, apoio, força e companheirismo foram essenciais em determinados momentos difíceis.

## Referências Bibliográficas

- [1] Serrone JC, Maekawa H, Tjahjadi M, Hernesniemi J. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pathobiology, current treatment and future directions. *Expert Rev Neurother* 2015;15:367–80.
- [2] Leonardo A, Manoel O, Turkel-parrella D, Duggal A, Murphy A, Marotta TR. Managing aneurysmal subarachnoid hemorrhage : It takes a team. *Cleve Clin J Med* 2015;82:177–92.
- [3] Zweifel-Zehnder AE., Stienen MN., Chicherio C., Studerus-Germann A., Bläsi S., Rossi S., et al. Call for uniform neuropsychological assessment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Swiss recommendations. *Acta Neurochir (Wien)* 2015:1449–58.
- [4] Stienen MN, Weisshaupt R, Fandino J, Fung C, Keller E, Hildebrandt G, et al. Current practice in neuropsychological outcome reporting after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155:2045–51.
- [5] Kusaka G, Ishikawa M, Nanda A, Granger DN, Zhang JH. Signaling Pathways for Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:916–25.
- [6] Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: From delayed vasospasm to early brain injury. *Mol Neurobiol* 2011;43:27–40.
- [7] Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdevicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 2010;41:2391–5.

- [8] Bendel P, Koivisto T, Äikiä M, Niskanen E, Könönen M, Hänninen T, et al. Atrophic enlargement of CSF volume after subarachnoid hemorrhage: Correlation with neuropsychological outcome. *Am J Neuroradiol* 2010;31:370–6.
- [9] Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006;34:617–23; quiz 624.
- [10] Chahal N, Barker-Collo S, Feigin V. Cognitive and Functional Outcomes of 5-Year Subarachnoid Haemorrhage Survivors: Comparison to Matched Healthy Controls. *Neuroepidemiology* 2011;37:31–8.
- [11] Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2010;41:e519-36.
- [12] Preiss M, Koblihová J, Netuka D, Bernardová L, Charvát F, Beneš V. Verbal memory capacity after treatment for ruptured intracranial aneurysm - The outcomes of three psychological tests: Within a month, 1 year after and 5-7 years after treatment. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154:417–22.
- [13] Mayer SA, Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, et al. Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2002;59:1750–8.
- [14] Meyer B, Ringel F, Winter Y, Spottke A, Gharevi N, Dams J, et al. Health-related quality of life in patients with subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:423–31.
- [15] Visser-Meily JMA, Rhebergen ML, Rinkel GJE, Van Zandvoort MJ, Post MWM. Long-

term health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage relationship with psychological symptoms and personality characteristics. *Stroke* 2009;40:1526–9.

- [16] Feigin VL, Lawes CMM, Bennett D a, Anderson CS, West F. Review Stroke epidemiology : a review of population- based studies of incidence , prevalence , and case-fatality in the late 20th century 2003;2:43–53.
- [17] Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, 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* 2009;40:994–1025.
- [18] Forchhammer HB, Brennum J. Editorial: standard neuropsychological assessments in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2015:1–2.
- [19] Powell J, Kitchen N, Heslin J, Greenwood R. Psychosocial outcomes at three and nine months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage: predictors and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:1119–24.
- [20] Powell J, Kitchen N, Heslin J, Greenwood R. Psychosocial outcomes at 18 months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1119–24.
- [21] Wong GKC, Lam SW, Ngai K, Wong A, Siu D, Poon WS, et al. Cognitive domain deficits in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage at 1 year. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1054–8.
- [22] Proust F, Martinaud O, Gérardin E, Derrey S, Levèque S, Bioux S, et al. Quality of life

and brain damage after microsurgical clip occlusion or endovascular coil embolization for ruptured anterior communicating artery aneurysms: neuropsychological assessment. *J Neurosurg* 2009;110:19–29.

- [23] Martinaud O, Perin B, Gérardin E, Proust F, Bioux S, Gars DL, et al. Anatomy of executive deficit following ruptured anterior communicating artery aneurysm. *Eur J Neurol* 2009;16:595–601.
- [24] Orbo M, Waterloo K, Egge A, Isaksen J, Ingebrigtsen T, Romner B. Predictors for cognitive impairment one year after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol* 2008;255:1770–6.
- [25] Frazer D, Ahuja A, Watkins L, Cipolotti L. Coiling versus clipping for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A longitudinal investigation into cognitive outcome. *Neurosurgery* 2007;60:434–41.
- [26] Huenges Wajer IMC, Cremers CHP, van Zandvoort MJE, Vergouwen MDI, van der Schaaf IC, Velthuis BK, et al. CT perfusion on admission and cognitive functioning 3 months after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol* 2014;262:623–8.
- [27] Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, Claassen J, et al. Predictors of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2002;33:200–8.
- [28] Haug T, Sorteberg A, Sorteberg W, Lindegaard K-F, Lundar T, Finset A. Cognitive Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Time Course of Recovery and Relationship to Clinical, Radiological, and Management Parameters. *Neurosurgery* 2007;60:649–57.

- [29] Chi A, Chu H, Kwok G, Wong C, Lam SW, Wong A, et al. Cognitive Impairment in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients with Delayed Cerebral Infarction: Prevalence and Pattern 2015;120:30–2.
- [30] Cheng H, Shi J, Zhou M. Cognitive assessment in Chinese patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Behav Neurol* 2006;17:117–20.
- [31] Anderson SW, Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC, Tranel D, et al. Effects of intraoperative hypothermia on neuropsychological outcomes after intracranial aneurysm surgery. *Ann Neurol* 2006;60:518–27.
- [32] Dikmen SS, Heaton RK, Grant I, Temkin NR. Test-retest reliability and practice effects of expanded Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. *J Int Neuropsychol Soc* 1999;5:346–56.
- [33] Basso MR, Bornstein RA, Lang JM. Practice Effects on Commonly Used Measures of Executive Function Across Twelve Months. *Clin Neuropsychol* 1999;13:283–92.
- [34] Pedretti LW, Pendleton HM, Schultz-Krohn W. *Pedretti's occupational therapy : practice skills for physical dysfunction*. Elsevier; 2013.
- [35] Ślusarz R, Beuth W, Książkiewicz B. Postsurgical examination of functional outcome of patients having undergone surgical treatment of intracranial aneurysm. *Scand J Caring Sci* 2009;23:130–9.
- [36] Boerboom W, Heijenbrok-Kal MH, Khajeh L, van Kooten F, Ribbers GM. Long-Term Functioning of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Am J Phys Med Rehabil* 2016;95:112–20.

- [37] Kirkness CJ, Thompson JM, Ricker BA, Buzaitis A, Newell DW, Dikmen S, et al. The impact of aneurysmal subarachnoid hemorrhage on functional outcome. *J Neurosci Nurs* 2002;34:134–41.
- [38] Carter, Bob S. M.D., Ph.D.; Buckley, Diedre R.N.; Ferraro, Regina M.S.O.T. R.L.; Rordorf, Guy M.D.; Ogilvy CSMD. Factors Associated with Reintegration to Normal Living after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*: 2000:Volume 46-Issue 6-pp 1326-1334.
- [39] Wermer MJH, Kool H, Albrecht KW, Rinkel GJE. SUBARACHNOID HEMORRHAGE TREATED WITH CLIPPING: LONGTERM EFFECTS ON EMPLOYMENT, RELATIONSHIPS, PERSONALITY, AND MOOD. *Neurosurgery* 2007;60:91??98.
- [40] Passier PECA, Visser-Meily JMA, Rinkel GJE, Lindeman E, Post MWM. Life Satisfaction and Return to Work After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20:324–9.
- [41] Vilkki J, Juvela S, Malmivaara K, Siironen J, Hernesniemi J. Predictors of work status and quality of life 9-13 years after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154:1437–46.
- [42] Malmivaara K, Juvela S, Hernesniemi J, Lappalainen J, Siironen J. Health-related quality of life and cost-effectiveness of treatment in subarachnoid haemorrhage. *Eur J Neurol* 2012;19:1455–61.
- [43] Scharbrodt W, Stein M, Schreiber V, Böker DK, Oertel MF. The prediction of long-term outcome after subarachnoid hemorrhage as measured by the Short Form-36 Health Survey.

J Clin Neurosci 2009;16:1409–13.

- [44] Hütter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Gilsbach JM. Health-related quality of life after subarachnoid hemorrhage: impacts of bleeding severity, computerized tomography findings, vasospasm, surgery, and neurological grade. *J Neurosurg* 2001;94:241–51.
- [45] Czapiga B, Kozba-Gosztyla M, Czapiga A, Jarmundowicz W, Rosinczuk-Tonderys J, Krautwald-Kowalska M. Recovery and quality of life in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Rehabil Nurs* 2014;39:250–9.
- [46] Noble AJ, Baisch S, Mendelow AD, Allen L, Kane P, Schenk T. Posttraumatic stress disorder explains reduced quality of life in subarachnoid hemorrhage patients in both the short and long term. *Neurosurgery* 2008;63:1095–104.
- [47] von Vogelsang A-C, Forsberg C, Svensson M, Wengström Y. Patients Experience High Levels of Anxiety 2 Years Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* 2015;83:1090–7.
- [48] Vilkki J, Holst P, Ohman J, Servo A, Heiskanen O. Cognitive deficits related to computed tomographic findings after surgery for a ruptured intracranial aneurysm. *Neurosurgery* 1989;25:166–72.
- [49] Vilkki J, Holst P, Ohman J, Servo A, Heiskanen O. Social outcome related to cognitive performance and computed tomographic findings after surgery for a ruptured intracranial aneurysm. *Neurosurgery* 1990;26:579-84-5.
- [50] Romner B, Sonesson B, Ljunggren B, Brandt L, Säveland H, Holtås S. Late magnetic resonance imaging related to neurobehavioral functioning after aneurysmal subarachnoid

- hemorrhage. *Neurosurgery* 1989;25:390-6-7.
- [51] Vilkki J. Amnesic syndromes after surgery of anterior communicating artery aneurysms. *Cortex* 1985;21:431–44.
- [52] Kivisaari RP, Salonen O, Servo a, Autti T, Hernesniemi J, Ohman J. MR imaging after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery: a long-term follow-up study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1143–8.
- [53] Hadjivassiliou M, Tooth CL, Romanowski CA, Byrne J, Battersby RD, Oxbury S, et al. Aneurysmal SAH: cognitive outcome and structural damage after clipping or coiling. *Neurology* 2001;56:1672–7.
- [54] Bendel P, Koivisto T, Könönen M, Hänninen T, Hurskainen H, Saari T, et al. MR imaging of the brain 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: randomized study comparing surgical with endovascular treatment. *Radiology* 2008;246:543–52.
- [55] de Oliveira Manoel AL, Mansur A, Murphy A, Turkel-Parrella D, Macdonald M, Macdonald RL, et al. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective. *Crit Care* 2014;18:557.
- [56] Bendel P, Koivisto T, Niskanen E, Könönen M, Äikiä M, Hänninen T, et al. Brain atrophy and neuropsychological outcome after treatment of ruptured anterior cerebral artery aneurysms: A voxel-based morphometric study. *Neuroradiology* 2009;51:711–22.
- [57] Bendel P, Koivisto T, Hänninen T, Kolehmainen A, Könönen M, Hurskainen H, et al. Subarachnoid hemorrhage is followed by temporomesial volume loss: MRI volumetric study. *Neurology* 2006;67:575–82.

- [58] Ellmore TM, Rohlfes F, Khursheed F. fMRI of working memory impairment after recovery from subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol* 2013;4 NOV:1–13.
- [59] Mustonen T, Koivisto T, Vanninen R, Hanninen T, Vapalahti M, Hernesniemi J, et al. Heterogeneity of cerebral perfusion 1 week after haemorrhage is an independent predictor of clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1128–33.
- [60] Vilkki JS, Juvela S, Siironen J, Ilvonen T, Varis J, Porras M, et al. Relationship of local infarctions to cognitive and psychosocial impairments after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2004;55:790–803.
- [61] Alim P Mitha CSO. ISAT: coiling or clipping for ruptured intracranial aneurysms? *Lancet Neurol* 2005.
- [62] Subarachnoid I, Trial A, Collaborative I. International-Subarachnoid-Aneurysm-Trial-ISAT-of-neurosurgical-clipping-versus-endovascular-coiling-in-2143-patients-with-ruptured-intracranial-aneur 2002;360:1267–74.
- [63] Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. *Stroke* 2000;31:2369–77.
- [64] Bellebaum C, Schäfers L, Schoch B, Wanke I, Stolke D, Forsting M, et al. Clipping versus coiling: neuropsychological follow up after aneurysmal subarachnoid haemorrhage (SAH). *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26:1081–92.
- [65] Krajewski K, Dombek S, Martens T, Köppen J, Westphal M, Regelsberger J.

Neuropsychological assessments in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, perimesencephalic SAH, and incidental aneurysms. *Neurosurg Rev* 2013;37:55–62.