

# DIRETRIZES PARA O MANEJO DE PACIENTES COM HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA CEREBRAL ESPONTÂNEA

*Octávio M. Pontes-Neto, Jamary Oliveira-Filho, Raul Valiente, Maurício Friedrich, Bruno Pedreira, Bruno Castelo Branco Rodrigues, Bernardo Liberato, Gabriel Rodriguez de Freitas e Comitê Executivo da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares e Departamento Científico de Doenças Cerebrovasculares da Academia Brasileira de Neurologia*

**Resumo** – A hemorragia intraparenquimatosa cerebral (HIC) é o subtipo de AVC de pior prognóstico e com tratamento ainda controverso em diversos aspectos. O comitê executivo da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares, através de uma revisão ampla dos artigos publicados em revistas indexadas, elaborou sugestões e recomendações que são aqui descritas com suas respectivas classificações de níveis de evidência. Estas diretrizes foram elaboradas com o objetivo de prover o leitor de um racional para o manejo apropriado dos pacientes com HIC, baseado em evidências clínicas.

PALAVRAS-CHAVE: hemorragia intraparenquimatosa cerebral, recomendações, tratamento.

## Brazilian guidelines for the management of intracerebral hemorrhage

**Abstract** – Among the stroke subtypes, intracerebral hemorrhage (ICH) has the worst prognosis and still lacks a specific treatment. The present manuscript contains the Brazilian guidelines for the management of ICH. It was elaborated by the executive committee of the Brazilian Cerebrovascular Diseases Society and was based on a broad review of articles about the theme. The text aims to provide a rational for the management of patients with an acute ICH, with the diagnostic and therapeutic resources that are available in Brazil.

KEY WORDS: intracerebral hemorrhage, brazilian guidelines, treatment.

As doenças cerebrovasculares são a segunda causa de mortalidade no mundo, tendo sido responsáveis por 9,7% dos óbitos em 2004<sup>1</sup>. Estimativas recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) revelam uma tendência ao aumento progressivo do número de óbitos atribuídos às doenças cerebrovasculares, que provavelmente alcançarão 12,1% da mortalidade mundial até 2030<sup>1</sup>. No Brasil, onde existe uma alarmante desinformação sobre seu tratamento, o acidente vascular cerebral (AVC) é principal causa de óbito, ultrapassando as doenças coronarianas<sup>2-4</sup>.

Dentre as doenças cerebrovasculares, o AVC hemorrá-

gico é causado pela ruptura espontânea (não traumática) de um vaso, com extravasamento de sangue para o interior do cérebro (hemorragia intraparenquimatosa), para o sistema ventricular (hemorragia intraventricular) e/ou espaço subaracnóideo (hemorragia subaracnóide). A hemorragia intraparenquimatosa cerebral (HIC) é o subtipo de AVC de pior prognóstico, com até 65% de mortalidade em 1 ano<sup>5,6</sup>.

Estas diretrizes foram elaboradas através de uma revisão ampla dos artigos publicados em revistas indexadas com o objetivo de prover o leitor de um racional para o manejo apropriado dos pacientes com hemorragia intra-

---

Comitê Executivo (por ordem alfabética do último sobrenome): Charles André, Aroldo Luiz Bacellar, Daniel da Cruz Bezerra, Roberto Campos, João José Freitas de Carvalho, Gabriel Rodriguez de Freitas, Roberto de Magalhães Carneiro de Oliveira, Sebastião Eurico Melo de Souza, Soraia Ramos Cabette Fábio, Norberto Cabral, Eli Faria Evaristo, Jefferson Gomes Fernandes, Maurício Friedrich, Marcia Maiumi Fukujima, Rubens José Gagliardi, Sérgio Roberto Haussen, Pedro Antonio Pereira de Jesus, Maria Clinete Sampaio Lacativa, Bernardo Liberato, Alexandre L. Longo, Sheila Cristina Ouriques Martins, Ayrton Roberto Massaro, Alexandre Maulaz, Cesar Minelli, Carla Heloisa Cabral Moro, Jorge El-Kadum Noujaim, Edison Matos NÓvak, Jamary Oliveira-Filho, Bruno Bacellar Pedreira, Octávio Marques Pontes-Neto, Alexandre Pieri, Marcos Py, César Noronha Raffin, Bruno Castelo Branco Rodrigues, José Ibiapina Siqueira-Neto, Elza Dias Tosta, Raul Valiente, Leonardo Vedolin, Fábio Luji Yamamoto, Viviane Flumignan Zétola.

Received 5 July 2009, received in final form 17 July 2009. Accepted 15 August 2009.

Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares / Academia Brasileira de Neurologia – Rua Vergueiro 1353 / 1404 / 14º andar / Torre Norte do Top Towers Office - 04101-000 São Paulo SP - Brasil E-mail: cerebrovascular@abneuro.org

cerebral (HIC) espontânea, baseado em evidências clínicas. As recomendações que foram elaboradas pelo painel de especialistas da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares seguiram a classificação de níveis de evidência, como especificadas no Anexo I.

## EPIDEMIOLOGIA

A HIC é uma doença comum, responsável por 10–20% dos acidentes vasculares encefálicos. A incidência média anual varia entre 10 e 20 casos por 100.000 habitantes<sup>7,8</sup>. Além de mais incidente em idosos e indivíduos do gênero masculino, é também influenciada por fatores raciais, sendo mais freqüente em afro-descendentes, hispânicos, latinos e asiáticos, quando comparados à população caucasiana<sup>9</sup>. Em registros japoneses, a incidência anual de HIC chega a 55 por 100.000 habitantes<sup>10</sup>. Em geral, a mortalidade em 30 dias dos pacientes com HIC varia entre 30 e 45,4 % e a mortalidade em 1 ano é de até 63,6%<sup>11</sup>.

No Brasil, como as doenças cerebrovasculares não são consideradas agravos de notificação compulsória, a maioria dos dados de morbidade e mortalidade é proveniente de registros hospitalares ou do processamento dos formulários de autorização de internação hospitalar de hospitais públicos e privados conveniados ao Sistema Único de Saúde. Estudos populacionais realizados em Joinville/SC e Matão/SP observaram que casos de HIC foram responsáveis por 12 e 19% dos casos de AVC, com uma incidência ajustada de 15 a 20 por 100.000 habitantes<sup>12-14</sup>.

## FATORES DE RISCO

### Não-modificáveis

Os fatores de risco não modificáveis mais conhecidos para HIC são: idade avançada, raça negra, orientais e gênero masculino<sup>11</sup>.

### Modificáveis

**Hipertensão arterial** – A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o principal fator de risco para HIC, estando presente em 70 a 80% dos pacientes com este tipo de AVC<sup>11</sup>. O tratamento anti-hipertensivo é capaz de levar a uma redução de aproximadamente 41% do risco relativo de AVC (incluindo HIC) para uma redução de apenas 10 mmHg da pressão arterial sistólica ou 5 mmHg da diastólica<sup>15</sup>.

**Angiopatia amilóide** – A angiopatía amilóide cerebral se deve ao depósito de proteína beta-amilóide na parede das artérias cerebrais de pequeno e médio calibre, localizadas, sobretudo, na superfície cortical e leptomenígea. Sua incidência aumenta com a idade e está presente em 80 a 98% das necropsias de indivíduos com doença de Alzheimer<sup>16</sup>. A angiopatía amilóide é um fator de risco para HIC lobar, sobretudo nos lobos parietal e occipital, particularmente nos pacientes com idade superior a setenta anos.

**Tabagismo** – O risco de AVC, incluindo HIC, é aproxima-

Tabela 1. Fatores etiológicos para hemorragia intracerebral.

### Primária

- Hipertensão arterial crônica
- Angiopatia amilóide cerebral

### Secundária

Malformações vasculares

- Malformação arteriovenosa
- Telangiectasia
- Angioma cavernoso
- Angioma venoso

Aneurismas (saculares, infecciosos, traumáticos, neoplásicos)

Coagulopatias

- Coagulopatias primárias: hemofilia A e B, doença de Von Willebrand, afibrinogenemia.
- Coagulopatias secundárias: púrpura trombocitopênica idiopática, coagulação intravascular disseminada, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome HELLP, trombocitopenia em síndromes mieloproliferativas, mieloma múltiplo.
- Fármacos antitrombóticos: antiagregantes, anticoagulantes, trombolíticos

Tumores cerebrais primários ou metastáticos

Vasculopatias

- Vasculites sistêmicas
- Vasculite isolada do sistema nervoso central
- Outras: sarcoidose, doença de Behçet, doença de Moya-Moya, dissecação arterial, vasculite infecciosa, anemia falciforme.

Relacionadas a variações bruscas da pressão arterial ou do fluxo sanguíneo cerebral

- Fármacos ou drogas com efeito simpatomimético (anfetaminas, efedrina, descongestionantes nasais, cocaína, etc).
- Eclampsia
- Exposição ao frio
- Após estimulação do nervo trigêmeo
- Após picada de escorpião
- Após endarterectomia ou angioplastia para estenose carotídea crítica
- Após intervenção cirúrgica para cardiopatia congênita
- Após procedimentos cirúrgicos em fossa posterior
- Após transplante cardíaco
- Após eletroconvulsoterapia

Outras

- Trombose venosa cerebral
- Transformação hemorrágica de infarto isquêmico
- Migrânea
- Endometriose cerebral
- Intoxicação por metanol
- Síndrome de Zieve

Adaptada de Qureshi AI et al., 2001<sup>11</sup>.

damente duas e meia vezes maior em tabagistas do que em indivíduos que não fumam<sup>17,18</sup>.

**Álcool** – Diversos estudos indicam que o consumo de álcool é um dos principais fatores de risco para HIC<sup>19-24</sup>. Um episódio de sangramento intracraniano espontâneo também parece ser precipitado pelo consumo de quantidades moderadas ou grandes de álcool nas 24 horas que antecedem ao íctus<sup>25,26</sup>.

**Coagulopatias** – Diversas coagulopatias primárias e secundárias aumentam o risco de HIC (Tabela1). Com a necessidade crescente do uso de antiagregantes e anticoagulantes orais para prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos, tem sido observado um aumento dos casos de HIC secundárias a estas medicações. O uso de anticoagulantes orais aumenta o risco de HIC cerca de 8 a 10 vezes em relação a pacientes de mesma idade não submetidos à anticoagulação<sup>27,28</sup>. Adicionalmente, o uso prévio de drogas antiplaquetárias também está associado, de forma independente, ao aumento do risco de HIC e ao crescimento do hematoma intracerebral, medido na tomografia controle no segundo dia de hospitalização<sup>29</sup>. O uso de trombolíticos para o tratamento de AVC isquêmico agudo ou infarto agudo do miocárdio (IAM) também está associado a um aumento do risco de HIC<sup>30</sup>.

**Simpaticomiméticos** – O uso de fármacos ou drogas com atividade simpaticomimética, tais como fenilpropanolamina, cocaína, anfetaminas ou efedrina, também aumentam o risco de HIC<sup>31-33</sup>.

**Outros** – Outros fatores, menos estabelecidos, também foram apontados como relevantes para o risco de HIC. Dentre estes, são citados: obesidade, perfil lipídico e fatores genéticos, tais como a mutação no gene que codifica a subunidade  $\alpha$  do fator XIII da coagulação<sup>34</sup>. O real efeito do perfil lipídico sérico sobre o risco de HIC ainda é controverso e necessita de melhor avaliação por meio de estudos com desenho mais apropriado<sup>35</sup>.

## ETIOLOGIA

De acordo com a etiologia do sangramento, a HIC pode ser classificada como **primária** (80–85% dos casos) ou **secundária** (15–25% dos casos). Denomina-se HIC primária quando esta resulta da ruptura de pequenos vasos cronicamente danificados pela HAS, ou está associada à angiopatia amilóide<sup>36</sup>. Em contrapartida, a HIC é considerada secundária quando está relacionada à ruptura de aneurismas ou malformações arteriovenosas cerebrais, à anticoagulação oral, drogas antiplaquetárias, coagulopatias, cirrose hepática, neoplasias, vasculites, trauma, doença de Moya-Moya, trombose venosa cerebral, eclampsia, entre outras causas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O sangramento dentro do parênquima cerebral é in-

dolor. Portanto, a HIC usualmente se apresenta como surgimento rápido de um déficit neurológico focal (hemiparesia, hipoestesia unilateral, hemianopsia, afasia, etc.) de início brusco e que progride nos minutos a horas seguintes. Os sintomas dependem da região cerebral acometida<sup>37</sup>. Embora freqüente, cefaléia não é um sintoma presente em todos os casos e costuma estar presente quando a HIC se acompanha de irritação meníngea por hemorragia subaracnóide associada, ou por aumento da pressão intracraniana. Vômito é um sintoma típico de HIC, geralmente relacionado ao aumento da pressão intracraniana ou distorção de estruturas cerebrais. Apesar das diversas tentativas de diferenciar clinicamente hemorragia supratentorial de AVC isquêmico, esta distinção não é confiável e um exame de neuroimagem é fundamental para a confirmação do diagnóstico<sup>38-40</sup>. Idealmente os pacientes com HIC devem ser avaliados através de escalas clínicas padronizadas como a escala de coma de Glasgow e a escala de AVC do National Institutes of Health (NIH)<sup>41-44</sup>.

## NEUROIMAGEM

### Tomografia computadorizada

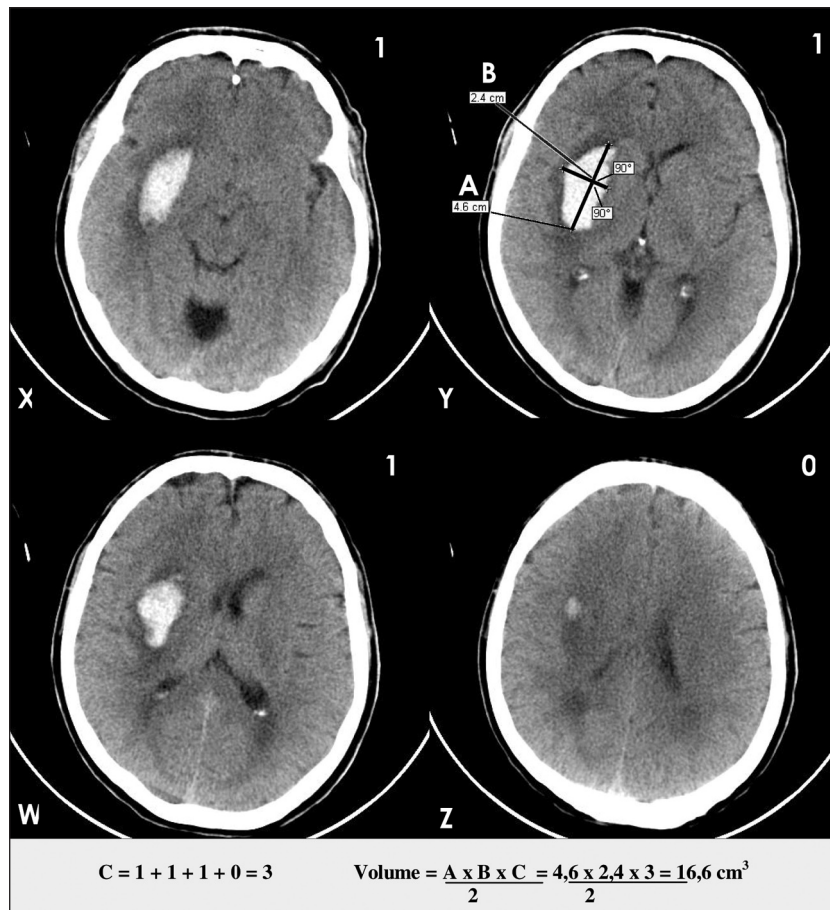
A confirmação do diagnóstico é geralmente obtida pela tomografia computadorizada (TC) de crânio, cuja elevada sensibilidade para o diagnóstico de HIC já foi demonstrada em diversos estudos<sup>45-47</sup>.

Em linhas gerais, a TC de crânio permite a diferenciação entre três grandes grupos de HIC: lobares, profundas e de fossa posterior. Alguns achados tomográficos podem sugerir a etiologia do sangramento. Por exemplo, hematoma hipertensivo é o diagnóstico mais provável quando a hemorragia está localizada nos núcleos da base; suspeita-se de angiopatia amilóide quando existe um ou mais hematomas lobares associados à leucoaraiose; ruptura de aneurisma é sugerida pela presença de sangue no espaço subaracnóideo; uma HIC por coagulopatia pode se acompanhar de níveis de fluidos dentro do hematoma e, nas hemorragias traumáticas, costumam-se encontrar contusões e fraturas ósseas associadas<sup>48</sup>.

O volume da hemorragia é o principal fator prognóstico em pacientes com HIC. Este pode ser estimado através da TC de crânio pelo método ABC/2<sup>49,50</sup>. Este método, desenvolvido por Khotari et al., baseia-se no fato de que a maioria das HIC se apresenta de forma aproximadamente arredondada, e extrapola o cálculo do volume do hematoma pelo cálculo do volume do elipsóide ( $r_1r_2r_34\pi/3$ ). Este método está exemplificado na Figura.

### Ressonância magnética

A ressonância magnética (RM) tem sensibilidade e especificidade comparáveis às da TC para o diagnóstico de HIC na fase aguda, porém, devido ao custo mais elevado, é geralmente reservada para acompanhamento dos



*Figura. Método ABC/2.49 Primeiramente determina-se o corte tomográfico em que o hematoma a aparece com maior área (corte índice). Neste corte índice, A é o maior diâmetro do hematoma e B é o maior diâmetro perpendicular a A, ambos medidos em centímetros. C é o número de cortes de 10 mm em que o hematoma aparece. Entretanto, conforme proposto por Kothari et al., é necessário um ajuste para determinar o valor de C. Para isso utiliza-se como parâmetro a imagem do corte índice que recebe o valor de 1. Os demais cortes de 10 mm que apresentem hematomas com área  $\geq 75\%$  da área do corte índice também recebem valor de 1. Os próximos cortes de 10 mm com área do hematoma entre 25 a 75% da área do corte índice recebem valor de 0,5; e os corte com hematoma de área menor que 25% da área do hematoma no corte índice não são computados. Os valores atribuídos a cada corte são somados para obtenção do valor de C. Finalmente, os valores de A, B e C são multiplicados entre si e divididos por 2, assim temos o volume do hematoma em  $\text{cm}^3$ . Neste exemplo,  $A=4,6 \text{ cm}$ ;  $B=2,4 \text{ cm}$  forma medidos no corte índice Y; para o cálculo de C, os cortes sequenciais X, Y e W receberam valor igual a 1 e o corte Z recebeu valor 0; portanto,  $C=3$ . Os valores de A, B e C são multiplicados entre si e divididos por 2, resultando em um volume de  $16,6 \text{ cm}^3$ .*

pacientes, ou realizada quando há suspeita de etiologia não hipertensiva (cavernomas, angiopatia amilóide, neoplasias)<sup>51</sup>.

O aspecto do sangramento na RM depende de diversas variáveis técnicas e biológicas, tais como: intensidade do campo magnético, seqüências utilizadas (T1, T2, e T2\* eco-gradiente) e idade do hematoma<sup>52</sup>. Como regra geral, o hematoma hiperagudo é isointenso em T1, hiperintenso em T2 e hipointenso em T2\*. Após o sétimo dia, ocorre degradação de hemoglobina em metahemoglobina que aparece hiperintensa em T1 e T2. Na fase crônica, o sinal baixo da hemossiderina é mais bem visualizado em T2 ou T2\*.

### Angiografia

Pacientes com HIC de localização atípica ou com idade abaixo de 45 anos (independentemente da presença de HAS) devem ser submetidos ao estudo angiográfico para investigação de causas secundárias como MAV, aneurismas, fistulas, trombose de seio venoso e vasculites. A angiografia por cateter é o método de escolha para identificação de malformações arteriais de alto fluxo, quando o hematoma pode atrapalhar a identificação pela angiografia por TC<sup>53-56</sup>. Angiografia por TC ou RM com uso de gado-

línio são alternativas menos invasivas com boa sensibilidade quando comparadas à angiografia convencional. Estas técnicas são usualmente escolhidas para investigação de trombose de seio venoso como causa de HIC<sup>54-56</sup>.

## EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

### Evolução pré-hospitalar e intrahospitalar

Deterioração neurológica é freqüente em pacientes com HIC. Em estudo que avaliou 98 pacientes com HIC, Moon et al. observaram que 22% dos pacientes apresentaram piora média de seis pontos na escala de coma de Glasgow, ainda durante o atendimento pré-hospitalar<sup>57</sup>. Deterioração neurológica intra-hospitalar ocorre em até um terço dos pacientes com HIC que não estão comatosos no momento da admissão<sup>58</sup>.

### Prognóstico a curto prazo

Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos alcançados nas últimas décadas em relação às doenças cerebrovasculares, o prognóstico da HIC continua sendo dramático, com elevadas taxas de mortalidade e incapacidade. De fato, estima-se que 35 a 52% dos pacientes com HIC evoluam para o óbito ao final do primeiro mês, sobretudo nos primeiros dias<sup>59,60</sup>.

Os fatores que mais reconhecidamente conferem prognóstico ruim para os pacientes com HIC são: volume inicial da hemorragia maior que 30 cm<sup>3</sup>, rebaixamento do nível de consciência à admissão, sangramento intraventricular, idade avançada e localização primariamente infratentorial<sup>61,62</sup>. O crescimento precoce do hematoma também se associa de forma independente a uma maior mortalidade e pior prognóstico funcional<sup>63</sup>. Não obstante, ainda é controverso se o uso prévio de fármacos anti-trombóticos pode estar associado a um maior crescimento do hematoma e maior mortalidade<sup>64</sup>.

Dentre as diversas escalas criadas para estimar o prognóstico precoce dos pacientes com hemorragia cerebral, o escore de HIC é a mais utilizada, devido a sua grande praticidade e fácil aplicação. Esta escala estratifica o risco de mortalidade em 30 dias com uma pontuação que se situa entre zero e seis<sup>62</sup>. No estudo original, a mortalidade em 30 dias do grupo que recebeu escore zero foi de 0%, e aumentou progressivamente com o número de pontos. Pacientes com pontuação maior ou igual a quatro apresentaram praticamente 100% de mortalidade em 30 dias<sup>65-67</sup>.

Em estudo realizado na cidade de São Paulo, Valiente et al. encontraram uma correlação entre o prognóstico a curto prazo e o intervalo entre o início dos sintomas e a admissão na emergência. Neste estudo, pacientes admitidos nas primeiras 3 horas do início dos sintomas, apresentaram níveis pressóricos mais elevados na admissão, maior pontuação na escala do NIH e no escore de HIC, menor pontuação na escala de coma de Glasgow e maior mortalidade em comparação com pacientes admitidos após 3 horas do início dos sintomas<sup>68</sup>.

### Prognóstico a longo prazo

A mortalidade da HIC alcança 60 a 80% dos casos em até dois anos após o evento e somente 20% dos pacientes recuperam a independência funcional em seis meses<sup>69</sup>. Os principais fatores preditivos de mortalidade passados os primeiros dias são: rebaixamento do nível de consciência na admissão, gravidade do déficit neurológico, idade avançada, localização e volume do sangramento<sup>70</sup>.

### TRATAMENTO

Não existe ainda um tratamento específico para HIC. A abordagem pré-hospitalar e na sala de emergência de um paciente com AVC hemorrágico não difere daquela dispensada ao paciente com AVC isquêmico e deve ser direcionada para: avaliação das vias aéreas, dos parâmetros respiratórios e hemodinâmicos, temperatura e detecção de sinais neurológicos focais. Deve-se atentar para sinais externos de trauma e suas complicações, além da verificação da glicemia capilar.

Idealmente, após a realização do exame de neuroimagem, os pacientes com HIC devem ser rapidamente enca-

minhados para leitos monitorizados em uma unidade de AVC ou em leitos de terapia intensiva pela gravidade e instabilidade desta condição, elevada frequência de hipertensão intracraniana, emergências hipertensivas e necessidade de suporte ventilatório invasivo. Um estudo observacional recente sugere que a admissão de pacientes com HIC em unidades de terapia intensiva neurológicas está associada a uma menor letalidade da doença quando comparadas a unidades convencionais<sup>71</sup>. O estado neurológico do paciente deve ser seguido e reavaliado em intervalos curtos utilizando escalas neurológicas padronizadas, como a escala de AVC do NIH (NIHSS, do inglês National Institutes of Health Stroke Scale), a escala de coma de Glasgow e escore de HIC<sup>68,69,72,73</sup>.

### Pressão arterial

HAS é comum na fase aguda de HIC e está associada com alto risco de piora clínica, morte ou incapacidade<sup>74-77</sup>. A monitorização da pressão arterial (PA) pode ser realizada de forma não invasiva e intermitente com um dispositivo de insuflação automática. Entretanto, a monitorização invasiva intra-arterial é sugerida quando a infusão contínua de medicações anti-hipertensivas for necessária. Em linhas gerais, o tratamento da HAS deve ser mais agressivo do que no AVC isquêmico e deve ser instituído tão logo que possível, com o objetivo teórico de evitar a expansão do sangramento<sup>78</sup>. Entretanto, a redução excessiva dos níveis pressóricos pode acarretar diminuição da pressão de perfusão cerebral (PPC). Portanto, o tratamento da HAS deve ser implementado de acordo com características individuais de cada paciente, considerando a presença de antecedente de HAS crônica, aumento da PIC, idade, causa provável da hemorragia e intervalo de tempo decorrido desde início dos sintomas.

Ensaio clínico randomizado com o objetivo de avaliar se o tratamento com redução mais agressiva da PA (ou seja, objetivando manter a PA média abaixo de 110 mmHg ou a PA sistólica abaixo de 140 mmHg) traz benefício ao paciente na fase aguda de HIC estão em andamento<sup>78,79</sup>. Até que estas evidências estejam disponíveis, sugere-se que o tratamento para valores de PA sistólica acima de 180 e PA média (PAM) acima de 130 mmHg, visando a atingir uma PA próxima de 160/90 mmHg (ou PAM inferior a 110 mmHg). Nos pacientes com hipertensão intracraniana, a PA sistólica deve ser mantida acima de 90 mmHg e, idealmente, deve-se utilizar a monitorização da PIC para manter a PPC (PPC=PAM-PIC) acima de 60-80 mmHg (Tabela 2).

Algumas medicações comumente usadas para o tratamento anti-hipertensivo na fase aguda de HIC são metoprolol, diltiazem ou esmolol, já que o labetalol e nicardipina não são disponíveis para uso no Brasil (Tabela 3). Para casos mais graves ou refratários, pode-se utilizar a infusão intravenosa de nitroprussiato de sódio, com atenção para

Tabela 2. Recomendações para controle da pressão arterial na hemorragia intracerebral.

Pressão arterial	Conduta recomendada
PA sistólica >200 mmHg ou PAM >150 mmHg (duas leituras com intervalo de 5 minutos)	Iniciar redução agressiva da PA por infusão contínua de anti-hipertensivo intravenoso com monitorização da PA a cada 5 minutos.
PA sistólica >180 mmHg PAM >130 mmHg Suspeita de aumento da PIC	Considerar monitorização da PIC. Iniciar redução da PA por infusão contínua ou intermitente de anti-hipertensivo intravenoso com monitorização da PA a cada 5 minutos. Manter PPC >60-80 mmHg.
PA sistólica >180 mmHg PAM >130 mmHg Sem suspeita de aumento da PIC	Iniciar redução moderada da PA por infusão contínua ou intermitente de anti-hipertensivo intravenoso com monitorização da PA a cada 15 minutos (PA alvo 160/90 mmHg ou PAM alvo 110 mmHg).
PA sistólica < 90 mmHg	Expansão com cristalóides por via intravenosa e infusão de aminas vasoativas: Dopamina 2–20 µg/kg/min. Noradrenalina 0.05–0.2 µg/kg/min.

PA: pressão arterial; PAM: pressão arterial média; PIC: pressão intracraniana; PPC: pressão de perfusão cerebral. Adaptado de Broderick J et al., 2007<sup>90</sup>.

Tabela 3. Medicamentos anti-hipertensivos usados para hemorragia intracerebral.

Droga	Mecanismo	Dose intravenosa	Contra-indicações
Metoprolol	Antagonista seletivo do receptor $\beta_1$ adrenérgico	5 mg a 1 mL/min a cada 10 min, até o máximo de 20 min.	IC grave, DPOC, asma, hipotensão, bradicardia.
Enalapril	Inibidor da enzima conversora de angiotensina	0,625–1,25 mg em 5 min a cada 6 hs.	Queda súbita da PA em estados de aumento da renina. IRA se estenose da artéria renal.
Diltiazem	Antagonista de canal de cálcio	0,25–0,35 mg/kg em 10 min Infusão 5–15 mg/h.	Doença do nó sinusal ou nó atrioventricular. IC grave.
Nitroprussiato	Vasodilatador arterial e venoso	0,25–10 µg/kg/min.	Potencial aumento da PIC, resposta variável, intoxicação por cianeto e tiocianeto.
Esmolol	Antagonista seletivo do receptor $\beta_1$ adrenérgico	250 a 500 µg/Kg/min em bolus a cada 10 min ou infusão. 25–300 µg/Kg/min.	IC grave, DPOC, asma, hipotensão, bradicardia.

IC: insuficiência cardíaca; IRA: insuficiência renal aguda; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; PA: pressão arterial; PIC: pressão intracraniana<sup>101</sup>.

um potencial aumento da PIC por esta medicação. Os medicamentos anti-hipertensivos por via oral devem ser instituídos e titulados assim que possível<sup>73,80</sup>.

#### Hipertensão intracraniana

A frequência exata de aumento sintomático da PIC em pacientes com HIC é desconhecida. Pacientes com hemorragias pequenas provavelmente não necessitam de medidas específicas para controle da PIC. Por outro lado, pacientes comatosos com sinais de hipertensão intracraniana podem se beneficiar de medidas, como elevação da cabeça a 30 graus, analgesia, sedação, doses moderadas de manitol a 20%, solução salina hipertônica e hiperventilação para atingir PaCO<sub>2</sub> entre 28 e 32 mmHg. Entretanto, não há evidências definitivas sobre o benefício do uso destas terapias para pacientes com HIC até o momento<sup>81-84</sup>. Um estudo que avaliou o uso de corticosteróides (dexametasona) em pacientes com HIC não mostrou benefícios e revelou um aumento no risco de infecções<sup>85</sup>.

metasona) em pacientes com HIC não mostrou benefícios e revelou um aumento no risco de infecções<sup>85</sup>.

#### Terapia hemostática

O fator VII ativado recombinante (rFVIIa) é um potente ativador da cascata da coagulação que tem sido utilizado em pacientes com hemofilia grave resistentes à terapia com fator VIII. Em um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, que incluiu 841 pacientes com HIC, a administração de rFVIIa, nas primeiras quatro horas do início dos sintomas, na dose de 80 µg/kg, diminuiu a expansão do hematoma cerebral em 3,8 mL quando comparado ao placebo (11% versus 26%). Entretanto, a evolução clínica dos pacientes foi discretamente pior no grupo tratado, achados que foram atribuídos, entre outros motivos, à maior presença de hemorragia intraventricular no grupo tratado do que no grupo placebo<sup>86</sup>. Apesar des-

te resultado negativo, é provável que outros estudos sejam elaborados nos próximos anos com o objetivo de explorar o efeito hemostático do rFVIIa<sup>87</sup>.

#### Reversão da anticoagulação oral

A terapia anticoagulante com antagonistas da vitamina K (warfarina) aumenta em 5 a 10 vezes o risco de HIC<sup>88</sup>. De fato, aproximadamente 15% das HIC estão associadas com o uso de anticoagulantes<sup>27</sup>. Pacientes com HIC em uso de warfarina devem receber imediatamente plasma fresco congelado (PFC) ou concentrado de complexo protrombínico (CCP) e vitamina K, para normalização do tempo de protrombina aferido por meio da razão normalizada internacional ou INR (do inglês, International Normalized Ratio) para valores menores que 1,4. Este tratamento não deve ser adiado até a chegada dos resultados dos testes laboratoriais da coagulação. O CCP é um concentrado de fatores da coagulação vitamina K-dependentes (II, VII, IX e X), que parece normalizar o INR mais rapidamente do que o PFC e pode ser utilizado em menores volumes<sup>69</sup>. O rFVIIa pode ser usado para reverter a anticoagulação com warfarina em pacientes com HIC, antes de procedimento cirúrgico, já que uma única dose desta medicação parece ser capaz de normalizar rapidamente o INR<sup>89-91</sup>.

#### Drogas antiepilépticas

Cerca de 8% dos pacientes com HIC apresentam crises epilépticas nos primeiros 30 dias do ictus; são principalmente casos com hematomas lobares. Estado de mal epiléptico acontece em 1 a 2% dos casos de HIC<sup>92</sup>. Dentre os pacientes torporosos e comatosos, até 28% apresentam crises subclínicas ou estado de mal epiléptico não-convulsivo na monitorização eletroencefalográfica contínua; de fato, esta atividade ictal está associada com deterioração neurológica<sup>93</sup>. O tratamento de crises epilépticas ou estado de mal epiléptico por HIC deve ser prontamente instituído com medicações intravenosas, de forma semelhante à do estado de mal epiléptico por outras etiologias.

A despeito da falta de evidência por estudos randomizados, recomenda-se o tratamento profilático com anticonvulsivantes em pacientes torporosos e comatosos, em pacientes com hemorragias lobares e naqueles em que existam sinais de hipertensão intracraniana. As drogas mais recomendadas para este fim são fenitoína e fenobarbital, que devem ser mantidas em níveis séricos terapêuticos durante um mês e, posteriormente, retiradas de forma gradual<sup>92</sup>.

#### Controle da temperatura

A temperatura corporal deve ser mantida em níveis normais. Febre é comum em pacientes com HIC, principalmente quando há hemorragia intraventricular, e deve ser investigada e tratada agressivamente<sup>94</sup>. Embora não existam estudos randomizados que avaliaram especificamente o controle da temperatura em pacientes com HIC, sugere-se usualmente a utilização de acetaminofeno ou dipirona. Em casos mais refratários, pode ser necessária a associação de antiinflamatórios não esteroidais, métodos físicos externos e resfriamento ativo interno (cateteres intravasculares de resfriamento), embora tais métodos ainda não tenham sido investigados adequadamente quanto a sua eficácia e segurança nesta condição clínica<sup>80</sup>.

#### Profilaxia de trombose venosa profunda

Pacientes com AVC hemorrágico estão sob elevado risco de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar. Idealmente, dispositivos de compressão pneumática de membros inferiores devem ser utilizados desde a admissão<sup>95</sup>. O uso da heparina não fracionada subcutânea profilática (5000 unidades três vezes ao dia) parece ser seguro após 48 horas do evento vascular cerebral em um pequeno estudo prospectivo<sup>96</sup>. A enoxaparina na dose de 40 mg/dia parece uma alternativa comparável, mas ainda não estudada<sup>73,97</sup>. A decisão de manter a terapia antitrombótica profilática prolongada deve ser pesada em relação ao risco de novo sangramento e individualizada de acordo com a idade do paciente, causa da hemorragia (angiopatia amilóide tem maiores taxas de recorrência precoce), controle da hipertensão arterial e condições associadas (por exemplo, fibrilação atrial).

#### Tratamento cirúrgico

As indicações de tratamento cirúrgico para drenagem do hematoma intracerebral ainda são divergentes entre vários centros de referência. Recentemente, um estudo multicêntrico randomizado que incluiu 1033 pacientes com HIC não mostrou benefício no tratamento cirúrgico nas primeiras 72 horas, em relação ao tratamento clínico<sup>98</sup>. Em sua maioria, estes pacientes devem ser tratados clinicamente e encaminhados à cirurgia, caso apresentem deterioração do quadro neurológico. Pacientes jovens com pontuação na escala de coma de Glasgow entre nove e doze, com hematomas lobares volumosos e em até 1 cm da superfície do córtex cerebral, são aparentemente mais beneficiados por uma intervenção cirúrgica precoce<sup>98</sup>. Ademais, em pacientes com hemorragia cerebelar de volume superior a 3 cm, que apresentem deterioração neurológica, sinais de herniação, compressão do tronco encefálico ou hidrocefalia, a craniectomia descompressiva de fossa posterior e drenagem do hematoma devem ser realizadas o mais brevemente possível<sup>99</sup>.

Além do efeito de massa pelo hematoma, a presença de hidrocefalia pode contribuir substancialmente para o aumento da PIC em pacientes com AVC hemorrágico. Assim, uma derivação ventricular externa pode ser necessária durante o período crítico de elevação da PIC, não de-

vendo esta exceder sete dias devido ao risco de infecção. Não existem, entretanto, estudos que comparem diferentes tipos de drenagem entre si, ou com o tratamento conservador para a hidrocefalia relacionada a HIC<sup>73</sup>.

Outros procedimentos clínicos e cirúrgicos para HIC estão sendo atualmente testados em estudos multicêntricos, tais como: craniectomia descompressiva e hipotermia (HyDeH trial), cirurgia minimamente invasiva (MISTIE Trial), drenagem precoce de hematoma lobar (STICH II trial), drenagem da hemorragia intraventricular por infusão contínua de TPA (CLEARIVH trial), entre outros. É provável que nos próximos anos, com o desenvolvimento das técnicas neurocirúrgicas e com a possibilidade de intervenção cirúrgica ainda mais precoce, a aplicabilidade do tratamento neurocirúrgico seja revista<sup>100</sup>.

## RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES E NÍVEIS DE EVIDÊNCIA

1) Para o diagnóstico de uma hemorragia intraparenquimatosa cerebral é necessária a realização de um exame de neuroimagem por tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio (Nível de evidência 1, grau de recomendação A).

2) Sugere-se que pacientes na fase aguda de HIC sejam internados em leitos monitorizados em unidades de AVC ou unidades de terapia intensiva, idealmente em unidades de terapia intensiva neurológica (Nível de evidência 2, grau de recomendação B).

3) Sugere-se o uso de drogas antiepilépticas de rotina apenas em pacientes com HIC que apresentam evidências clínicas ou eletroencefalográficas de crises epiléticas (Nível de evidência 2, grau de recomendação B).

4) Sugere-se a utilização profilática de droga anti-epiléptica por um período curto em pacientes com hemorragia lobar (Nível de evidência 4, grau de recomendação C).

5) Sugere-se manter a glicemia < 140 mg/dL na fase aguda da HIC com cuidado para evitar hipoglicemia (Nível de evidência 5, grau de recomendação D).

6) Sugere-se que a hipertermia (temperatura axilar  $\geq 37,5^\circ\text{C}$ ) seja tratada na fase aguda da HIC (Nível de evidência 4, grau de recomendação C).

7) Mobilização e reabilitação precoce são recomendadas para pacientes com HIC (Nível de evidência 1, grau de recomendação C).

8) Sugerimos que o tratamento inicial da hipertensão intracraniana incluía medidas simples como elevação da cabeceira, analgesia e sedação (Nível de evidência 3, grau de recomendação C). Adicionalmente, em casos selecionados podem ser empregados agentes osmóticos (manitol, salina hipertônica, etc.), drenagem líquórica por cateter ventricular, bloqueio neuromuscular e hiperventilação (Nível de evidência 4, grau de recomendação C).

9) Baseados em dados limitados, na fase aguda de

HIC, sugere-se o tratamento para redução da pressão arterial nos seguintes casos (Nível de evidência 3, grau de recomendação C):

- a) Em pacientes com pressão arterial sistólica acima de 180 mmHg ou PAM acima de 130 mmHg, sem evidência de hipertensão intracraniana; proceder redução da pressão arterial para níveis próximos a 160/90 mmHg (PAM em torno de 110 mmHg).
- b) Em pacientes com evidência de hipertensão intracraniana; considerar a monitorização da PIC e evitar redução da pressão de perfusão cerebral abaixo de 70 mmHg.
- c) Evitar redução brusca da pressão arterial média e hipotensão especialmente em pacientes previamente hipertensos e com evidências de hipertensão intracraniana.

10) Não recomendamos o uso de Fator VII ativado em pacientes com HIC espontânea (Nível de evidência 1, grau de recomendação A).

11) Em pacientes com HIC restrito ao leito, sugerimos a instituição de dispositivos de compressão pneumática intermitente dos membros o mais breve possível, para a profilaxia de trombose venosa profunda. (Nível de evidência 2, grau de recomendação B).

12) Após as primeiras 48 horas e após a documentação da estabilidade do volume do hematoma, sugerimos considerar o uso de profilaxia para trombose venosa profunda com heparina subcutânea ou heparina de baixo peso molecular deve ser considerada (Nível de evidência 3, grau de recomendação B).

13) Em pacientes com HIC associada ao uso de heparina, sugerimos que sulfato de protamina deve ser utilizado para reverter o efeito da heparina (Nível de evidência 2, grau de recomendação B).

14) Em pacientes com HIC associada ao uso de anti-coagulantes orais, sugerimos o uso de plasma fresco congelado associado à vitamina K para reverter o efeito do cumarínico, até normalização do INR (nível de evidência 2, grau de recomendação B). Alternativamente, o complexo protrombínico e o fator VII ativado podem ser utilizados neste contexto (Nível de evidência 4, grau de recomendação C).

15) Em pacientes com HIC sintomática associada ao uso de trombolíticos, sugerimos a administração de plasma fresco congelado, crioprecipitado e plaquetas (Nível de evidência 4, grau de recomendação C).

16) Pacientes com hematoma cerebelar >3 cm de diâmetro com alteração do nível de consciência, que estejam evoluindo com deterioração neurológica ou que apresentem sinais de compressão de tronco cerebral ou hidrocefalia sintomática não comunicante devem ser submetidos a evacuação cirúrgica o mais rápido possível (Nível de evidência 2, grau de recomendação B).



17) A evacuação cirúrgica de hematomas supratentoriais através de craniotomia convencional nas primeiras 96 horas do início dos sintomas não deve ser indicada de rotina (Nível de evidência 1, grau de recomendação A), podendo ser considerada em pacientes jovens com Glasgow entre 9 e 12, com hematomas lobares volumosos até 1 cm da superfície do córtex cerebral (Nível de evidência 2, grau de recomendação B).

18) Sugerimos que a escolha sobre o reinício dos antitrombóticos após uma HIC deve ser individualizada de acordo com o risco de hemorragia recorrente e o risco de eventos tromboembólicos subsequentes (Nível de evidência 4, grau de recomendação C).

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. World Health Statistics 2008;31-36.
- Pontes-Neto OM, Silva GS, Feitosa MR, et al. Stroke awareness in Brazil: alarming results in a community-based study. *Stroke* 2008;39:292-296.
- Lotufo PA, Goulart AC, Bensenor IM. Race, gender and stroke subtypes mortality in Sao Paulo, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:752-757.
- Mansur AP, de Souza MF, Timerman A, Avakian SD, Aldrighi JM, Ramires JA. Trends in the risk of death from cardiovascular, cerebrovascular and ischemic diseases in thirteen States of Brazil from 1980 to 1998. *Arq Bras Cardiol* 2006;87:641-648.
- Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993;24:796-800.
- Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66:1182-1186.
- Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 1992;326:733-736.
- Gebel JM, Broderick JP. Intracerebral hemorrhage. *Neurol Clin* 2000;18:419-438.
- Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:259-268.
- Kagan A, Harris BR, Winkelstein W, Jr, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. *J Chronic Dis* 1974;27:345-364.
- Qureshi AI, Tuhir S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;344:1450-1460.
- Cabral N, Goncalves A, Longo A, et al. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a two-year, community-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; In press.
- Minelli C, Fen LF, Minelli DP. Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matao, Brazil: a population-based prospective study. *Stroke* 2007;38:2906-2911.
- Cabral NL, Longo AL, Moro CH, Amaral CH, Kiss HC. [Epidemiology of cerebrovascular disease in Joinville, Brazil. An institutional study]. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:357-363.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:665.
- Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm* 2002;109:813-836.
- Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717-720.
- Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke* 2003;34:2792-2795.
- Calandre L, Arnal C, Ortega JF, et al. Risk factors for spontaneous cerebral hematomas. Case-control study. *Stroke* 1986;17:1126-1128.
- Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol use and subsequent cerebrovascular disease hospitalizations. *Stroke* 1989;20:741-746.
- Gorelick PB. The status of alcohol as a risk factor for stroke. *Stroke* 1989;20:1607-1610.
- Camargo CA, Jr. Moderate alcohol consumption and stroke. The epidemiologic evidence. *Stroke* 1989;20:1611-1626.
- Monforte R, Estruch R, Graus F, Nicolas JM, Urbano-Marquez A. High ethanol consumption as risk factor for intracerebral hemorrhage in young and middle-aged people. *Stroke* 1990;21:1529-1532.
- Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, et al. Alcohol consumption--a risk factor for hemorrhagic and non-hemorrhagic stroke. *Am J Med* 1991;90:489-497.
- Juvela S, Hillbom M, Palomaki H. Risk factors for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995;26:1558-1564.
- Hillbom M, Haapaniemi H, Juvela S, Palomaki H, Numminen H, Kaste M. Recent alcohol consumption, cigarette smoking, and cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1995;26:40-45.
- Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000;55:947-951.
- Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 1995;26:1471-1477.
- Toyoda K, Okada Y, Minematsu K, et al. Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005;65:1000-1004.
- The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615-1622.
- Lake CR, Gallant S, Masson E, Miller P. Adverse drug effects attributed to phenylpropanolamine: a review of 142 case reports. *Am J Med* 1990;89:195-208.
- Kase CS, Foster TE, Reed JE, Spatz EL, Girgis GN. Intracerebral hemorrhage and phenylpropanolamine use. *Neurology* 1987;37:399-404.
- Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000;343:1826-1832.
- Catto AJ, Kohler HP, Bannan S, Stickland M, Carter A, Grant PJ. Factor XIII Val 34 Leu: a novel association with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998;29:813-816.
- Goldstein LB, Amarencu P, Szarek M, et al. Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology* 2008;70:2364-2370.
- Greenberg SM, Briggs ME, Hyman BT, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with the presence and earlier onset of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1996;27:1333-1337.
- Caplan LR. Acute stroke: seeing the full picture. *Hosp Pract (Minneapolis)* 2000;35:65-71.
- Poungvarin N, Viriyavejakul A, Komontri C. Siriraj stroke score and validation study to distinguish supratentorial intracerebral haemorrhage from infarction. *BMJ* 1991;302:1565-1567.
- Weir CJ, Murray GD, Adams FG, Muir KW, Grosset DG, Lees KR. Poor accuracy of stroke scoring systems for differential clinical diagnosis of intracranial haemorrhage and infarction. *Lancet* 1994;344:999-1002.
- Massaro AR, Sacco RL, Mohr JP, et al. Clinical discriminators of lobar and deep hemorrhages: the Stroke Data Bank. *Neurology* 1991;41:1881-1885.
- Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-870.
- Lyden PD, Lau GT. A critical appraisal of stroke evaluation and rating scales. *Stroke* 1991;22:1345-1352.
- Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol* 1989;46:660-662.
- Goldstein LB, Chilukuri V. Retrospective assessment of initial stroke severity with the Canadian Neurological Scale. *Stroke* 1997;28:1181-1184.
- Smith EE, Rosand J, Greenberg SM. Hemorrhagic stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:259-272.
- Broderick JP, Brott TG, Tomsick T, Barsan W, Spilker J. Ultra-early evaluation of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1990;72:195-199.

47. Weisberg LA. Computerized tomography in intracranial hemorrhage. *Arch Neurol* 1979;36:422-426.
48. Laissy JP, Normand G, Monroc M, Duchateau C, Alibert F, Thiebot J. Spontaneous intracerebral hematomas from vascular causes. Predictive value of CT compared with angiography. *Neuroradiology* 1991;33:291-295.
49. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke* 1996;27:1304-1305.
50. Gebel JM, Sila CA, Sloan MA, et al. Comparison of the ABC/2 estimation technique to computer-assisted volumetric analysis of intraparenchymal and subdural hematomas complicating the GUSTO-1 trial. *Stroke* 1998;29:1799-1801.
51. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-1830.
52. Gomori JM, Grossman RI. Mechanisms responsible for the MR appearance and evolution of intracranial hemorrhage. *Radiographics* 1988;8:427-440.
53. van Straaten EC, Scheltens P, Barkhof F. MRI and CT in the diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004;226:9-12.
54. Uysal E, Yanbuloglu B, Erturk M, Kilinc BM, Basak M. Spiral CT angiography in diagnosis of cerebral aneurysms of cases with acute subarachnoid hemorrhage. *Diagn Interv Radiol* 2005;11:77-82.
55. Kouskouras C, Charitanti A, Giavroglou C, et al. Intracranial aneurysms: evaluation using CTA and MRA. Correlation with DSA and intraoperative findings. *Neuroradiology* 2004;46:842-850.
56. Dammert S, Krings T, Moller-Hartmann W, et al. Detection of intracranial aneurysms with multislice CT: comparison with conventional angiography. *Neuroradiology* 2004;46:427-434.
57. Moon JS, Janjua N, Ahmed S, et al. Prehospital neurologic deterioration in patients with intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2008;36:172-175.
58. Mayer SA, Sacco RL, Shi T, Mohr JP. Neurologic deterioration in non-comatose patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1994;44:1379-1384.
59. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993;24:987-993.
60. Anderson CS, Chakera TM, Stewart-Wynne EG, Jamrozik KD. Spectrum of primary intracerebral haemorrhage in Perth, Western Australia, 1989-90: incidence and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:936-940.
61. Broderick J, Brott T, Tomsick T, Leach A. Lobar hemorrhage in the elderly. The undiminishing importance of hypertension. *Stroke* 1993;24:49-51.
62. Hemphill JC III, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001;32:891-897.
63. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66:1175-1181.
64. Saloheimo P, Ahonen M, Juvela S, Pyhtinen J, Savolainen ER, Hillbom M. Regular aspirin-use preceding the onset of primary intracerebral hemorrhage is an independent predictor for death. *Stroke* 2006;37:129-133.
65. Cheung RT, Zou LY. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003;34:1717-1722.
66. Godoy DA, Boccio A. ICH score in a rural village in the Republic of Argentina. *Stroke* 2003;34:150-151.
67. Jamora RD, Kishi-Generao EM Jr, Bitanga ES, Gan RN, Apaga NE, San Jose MC. The ICH score: predicting mortality and functional outcome in an Asian population. *Stroke* 2003;34:6-7.
68. Valiente RA, de Miranda-Alves MA, Silva GS, et al. Clinical features associated with early hospital arrival after acute intracerebral hemorrhage: challenges for new trials. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:404-408.
69. Mayer SA, Rincon F. Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2005;4:662-672.
70. Franke CL, van Swieten JC, Algra A, van GJ. Prognostic factors in patients with intracerebral haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:653-657.
71. Deringer MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2001;29:635-640.
72. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:119-122.
73. Steiner T, Kaste M, Forsting M, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316.
74. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004;43:18-24.
75. Terayama Y, Tanahashi N, Fukuuchi Y, Gotoh F. Prognostic value of admission blood pressure in patients with intracerebral hemorrhage. Keio Cooperative Stroke Study. *Stroke* 1997;28:1185-1188.
76. Fogelholm R, Avikainen S, Murros K. Prognostic value and determinants of first-day mean arterial pressure in spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1396-1400.
77. Dandapani BK, Suzuki S, Kelley RE, Reyes-Iglesias Y, Duncan RC. Relation between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995;26:21-24.
78. Qureshi AI. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage (ATACH): rationale and design. *Neurocrit Care* 2007;6:56-66.
79. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008;7:391-399.
80. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:391-413.
81. Berezcki D, Fekete I, Prado GF, Liu M. Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007CD001153.
82. Garcia-Morales EJ, Cariappa R, Parvin CA, Scott MG, Deringer MN. Osmole gap in neurologic-neurosurgical intensive care unit: Its normal value, calculation, and relationship with mannitol serum concentrations. *Crit Care Med* 2004;32:986-991.
83. Gondim FA, Aiyagari V, Shackelford A, Deringer MN. Osmolality not predictive of mannitol-induced acute renal insufficiency. *J Neurosurg* 2005;103:444-447.
84. Bell BA, Smith MA, Kean DM, et al. Brain water measured by magnetic resonance imaging. Correlation with direct estimation and changes after mannitol and dexamethasone. *Lancet* 1987;1:66-69.
85. Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, et al. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 1987;316:1229-1233.
86. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008;358:2127-2137.
87. Tuhim S. Intracerebral hemorrhage—improving outcome by reducing volume? *N Engl J Med* 2008;358:2174-2176.
88. Wintzen AR, de JH, Loeliger EA, Bots GT. The risk of intracerebral hemorrhage during oral anticoagulant treatment: a population study. *Ann Neurol* 1984;16:553-558.
89. Sorensen B, Johansen P, Nielsen GL, Sorensen JC, Ingerslev J. Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:469-477.
90. Erhardtson E, Nony P, Dechavanne M, Ffrench P, Boissel JP, Hedner U. The effect of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in healthy volunteers receiving acenocoumarol to an International Normalized Ratio above 2.0. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:741-748.
91. Freeman WD, Brott TG, Barrett KM, et al. Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1495-1500.
92. Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti G. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia* 2002;43:1175-1180.

93. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 2003;60:1441-1446.
94. Commichau C, Scarneas N, Mayer SA. Risk factors for fever in the neurologic intensive care unit. *Neurology* 2003;60:837-841.
95. Andre C, de Freitas GR, Fukujima MM. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systematic review of published articles. *Eur J Neurol* 2007;14:21-32.
96. Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:466-467.
97. Freitas GR de, Nagayama M. Deep venous thrombosis after intracerebral hemorrhage, gender and ethnicity: a challenge for therapeutic approaches. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:320-321.
98. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005;365:387-397.
99. Kirillos RW, Tyagi AK, Ross SA, van Hille PT, Marks PV. Management of spontaneous cerebellar hematomas: a prospective treatment protocol. *Neurosurgery* 2001;49:1378-1386.
100. Mendelow AD, Unterberg A. Surgical treatment of intracerebral haemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:169-174.
101. Oates JA, Brown NJ. Antihypertensive agents and the drug treatment of hypertension. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10. New York: McGraw-Hill, 2001;871-900.

## ANEXO I

### Classificação de níveis de evidência e graus de recomendação

#### Níveis de evidência

1. Ensaio clínico randomizado (ECR) ou revisão sistemática (RS) de ECRs com desfechos clínicos.
2. ECR ou RS de ECR de menor qualidade:
  - com desfechos substitutos validados.
  - com análise de subgrupos ou de hipóteses a posteriori.
  - com desfechos clínicos, mas de menor rigor metodológico.
3. ECR com desfechos substitutos não validados.  
Estudos de caso-controle.
4. Estudo com desfecho clínico, mas com maior potencial de viés (tal como experimento não-comparado e demais estudos observacionais).
5. Fórum representativo ou opinião de especialista sem evidências dos níveis supracitados.

#### Graus de recomendação

- A. Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados; ou Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito; ou Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”.
- B. Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte; ou Estudo de coorte e ensaio clínico randomizado de menor qualidade; ou Observação de resultados terapêuticos (*outcomes research*) ou estudo ecológico; ou Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos caso-controle; ou Estudo caso-controle.
- C. Relato de casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade).
- D. Opinião de especialista sem avaliação crítica.  
Baseado em estudo fisiológico ou com animais.