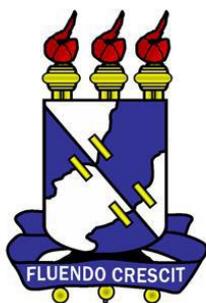


UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



VICTOR DE OLIVEIRA SOUSA GUIMARÃES

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICO EM ADULTOS JOVENS

ARACAJU

2015

VICTOR DE OLIVEIRA SOUSA GUIMARÃES

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICO EM ADULTOS JOVENS

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina

Orientador: Prof. Dr. Carlos Umberto Pereira

ARACAJU

2015

VICTOR DE OLIVEIRA SOUSA GUIMARÃES

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICO EM ADULTOS JOVENS

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina

Autor: Victor De Oliveira Sousa Guimarães

Orientador: Prof. Dr. Carlos Umberto Pereira

VICTOR DE OLIVEIRA SOUSA GUIMARÃES

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICO EM ADULTOS JOVENS

Monografia apresentada ao colegiado do curso de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe como
requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em
Medicina

Orientador: Prof. Dr. Carlos Umberto Pereira

Aprovada em ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

Tenho que agradecer primeiramente a Deus, por abençoar minha vida com a oportunidade de exercer esse que é um dos ofícios mais iluminados, o de cuidar da saúde do próximo. Espero retribuir essa graça praticando uma medicina honesta e concreta.

Agradeço aos meus pais, Vampler e Jane, por proporcionar a base para que eu chegasse até aqui e por toda educação de vida que me passaram. Vocês fazem parte dessa conquista! Agradeço também aos meus irmãos, Jordan e Natália, que estiveram sempre ao meu lado.

A Flavia, minha namorada, não só pela compreensão ao não poder lhe fazer companhia por estar dedicando boa parte do meu tempo a este trabalho, como também por sua decisiva ajuda. Com a sua força atinjo meu objetivo!

Aos demais familiares e amigos, que de alguma forma me impulsionaram para que eu chegasse até a realização desse sonho.

Ao meu orientador Dr. Carlos Umberto Pereira, por compartilhar comigo parte da sua sabedoria e pela paciência que só quem tem amor pelo que faz consegue demonstrar, há anos ajudando na formação de grandes profissionais no nosso estado. Espero me juntar a esse grupo de ex-alunos do qual ele se orgulha.

Agradeço ao Dr. Rilton Moraes, parceiro no projeto da NEUROLIGA-SE, que me conduziu nos primeiros passos dentro das neurociências. Uma parte do amor que tenho hoje por essa área parte do reconhecimento ao seu grande trabalho.

Agradeço de coração aos pacientes que colaboraram com meu aprendizado, mesmo em seus piores momentos de sofrimento e ansiedade. Corresponderei a essa confiança!

LISTA DE TABELAS

Artigo científico:

Tabela 1. Sinais e sintomas presentes no quadro clínico da admissão de adultos jovens com AVCH.....	63
Tabela 2. Fatores de risco identificados em adultos jovens com AVCH.....	63
Tabela 3. Região encefálica acometida pelo AVCH em adultos jovens.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AngioTC: angiografia por tomografia computadorizada
- AVC: acidente vascular cerebral
- AVCH: acidente vascular cerebral hemorrágico
- AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico
- BHE: barreira hematoencefálica
- DCV: doença cerebrovascular
- DRC: doença renal crônica
- ECGI: escala de coma de Glasgow
- EH: expansão do hematoma
- FSC: fluxo sanguíneo cerebral
- HAS: hipertensão arterial sistêmica
- HIC: hemorragia intracerebral
- HIV: hemorragia intraventricular
- HSA: hemorragia subaracnoide
- INR: razão normalizada internacional
- MAV: malformação arteriovenosa
- PA: pressão arterial
- PAS: pressão arterial sistólica
- PIC: pressão intracraniana
- PPC: pressão de perfusão cerebral
- RM: ressonância magnética
- TC: tomografia computadorizada
- TCE: Traumatismo cranioencefálico
- UH: unidades Hounsfield

SUMÁRIO

I. REVISÃO DA LITERATURA	8
1. Introdução	8
2. Epidemiologia	9
3. Fatores de risco	10
4. Fisiopatologia	14
5. Quadro clínico	17
6. Exames complementares	19
7. Tratamento	23
8. Prognóstico.....	26
9 Referências bibliográficas	17
II. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	52
III. ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL	58
Folha de rosto	58
Resumo.....	59
Abstract	59
Introdução	60
Pacientes e métodos	61
Resultados.....	62
Discussão.....	64
Conclusão.....	66
Referências bibliográficas	66

I. REVISÃO DA LITERATURA

1. Introdução

A doenças cerebrovasculares (DCV) agudas, também conhecidas como acidente vascular cerebral (AVC) (GAGLIARDI, 2010), representam o grupo de doenças relacionadas a eventos súbitos vasculares cerebrais e são divididas em duas grandes categorias: isquemias – deficiência de suprimento sanguíneo – e hemorragias – extravasamento sanguíneo intracraniano. O acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH) se divide em hemorragia subaracnóidea (HSA) e hemorragia intracerebral (HIC). A primeira consiste em sangramento no espaço subaracnoideo e a segunda pelo sangramento no parênquima cerebral (CAPLAN, 1989). A HIC pode ainda ser subdividida em espontânea ou secundária a malformação arteriovenosa (MAV), aneurisma cerebral, tumores primários e secundários, traumatismo cranioencefálico (TCE), coagulopatias e uso de drogas simpaticomiméticas (MERETOJA, 2012).

Apesar de nos últimos anos ter havido uma melhora na prevenção primária, investigação diagnóstica e tratamento, as doenças cerebrovasculares se mantêm entre as principais causas de morte e incapacidade no mundo (FEIGIN, 2014). Por constituir emergência médica e neurológica, é necessária uma rápida e eficaz avaliação de pacientes com suspeita de AVC, o que inclui história clínica, exame físico, avaliação de vias aéreas/respiração e realização de exames complementares imediatos, em especial exames de imagem. A HIC está associada a risco de hemorragia contínua, deterioração neurológica progressiva, invalidez permanente e morte. Técnicas de neuroimagem como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) do cérebro são essenciais para confirmar o diagnóstico de HIC e para planejar o tratamento (HEMPHILL, 2015; PONTES-NETO, 2009).

Em indivíduos com menos de 45 anos de idade, a incidência de AVC é considerada baixa, no entanto, é maior do que a de outras doenças neurológicas invalidantes (MARINI, 2010). Além disso, publicações recentes têm relatado aumento na incidência de DCV agudas nessa faixa etária. Isso é de grande importância para a saúde pública, já que neles há uma maior perda de anos de vida por incapacidade e porque alguns fatores de risco relacionados são modificáveis (KISSELA, 2012; SMAJLOVIC, 2015). Dentre esses fatores, os de risco cardiovasculares merecem atenção pela alta prevalência nessa população e pela prevenção primária realizada quando do seu controle (CARDOSO, 2003; SOUSA-PEREIRA, 2010).

Além disso, os pacientes mais jovens têm fatores de risco especiais inerentes a elementos genéticos e ambientais, tais como anormalidades cardíacas, trombofilia, enxaqueca e uso de drogas ilícitas, que devem ser identificados e controlados adequadamente (MARINI, 2010). Em jovens com menos de 45 anos de idade, a proporção de casos de AVCH em relação ao total de casos de AVC é maior do que em idades mais avançadas, o que torna crucial a adoção de estratégias preventivas que foquem na detecção precoce, com o controle da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a inclusão de estudos de neuroimagem para o rastreamento de aneurismas e malformações arteriovenosas em indivíduos susceptíveis (MARINI, 2010).

A maior parte do conhecimento que se tem sobre AVC parte de estudos na população mais velha, onde ela possui maior incidência. Contudo, em adultos jovens sua fisiopatologia e etiologia são diferentes e o conhecimento adquirido a partir de pesquisa nem sempre pode ser aplicado, dificultando sua avaliação diagnóstica e tratamento (SMAJLOVIC, 2015). Devido ao pequeno número de pacientes e período de estudo limitado, é difícil obter dados estatisticamente significativos, o que torna insuficientes os estudos existentes neste grupo de pacientes (GO, 2013). Além disso, esses estudos são bastante heterogêneos em suas metodologias, trazendo dificuldades na comparação dos dados publicados devido à variação da idade adotada, dos critérios diagnósticos, do tempo de estudo e das etnias observadas (MARINI, 2010; SMAJLOVIC, 2015). O estudo do AVCH em adultos jovens entre 20 e 45 anos é importante para melhor compreensão das causas dessa doença nessa faixa etária e assim, contribuir na prevenção dos fatores de risco e técnicas de reabilitação, que implicam em melhor qualidade de vida aos pacientes e uma menor perda socioeconômica dessa população economicamente ativa (GO, 2013; SOUSA-PEREIRA, 2010).

2. Epidemiologia

Cerca de 795 mil pessoas no mundo sofrem um episódio de AVC a cada ano (MOZAFFARIAN, 2015). Projeções mostram que até o ano de 2030, só nos Estados Unidos, ocorrerão por volta de 3,4 milhões de casos em pessoas com mais de 18 anos (OVBIAGELE, 2013a). Em levantamento feito nas últimas duas décadas, o AVC foi responsável pela segunda maior causa de morte (LOZANO, 2012) e a terceira principal causa de incapacidade por anos de vida perdidos (MURRAY, 2012). Apesar de ter havido uma regressão na sua taxa de mortalidade, houve um aumento na incidência mundial. Com isso, observa-se uma elevação no número de mortes tardias relacionadas às DCV e no número de anos de vida perdidos por incapacidade, o que é agravado pela tendência de aumento na incidência em idades mais

precoces (FEIGIN, 2014; KISSELA, 2012). Nos países desenvolvidos, sua incidência diminuiu nos últimos anos acompanhando a redução de outras doenças cardiovasculares (KOTON, 2014), o que contrasta com o aumento do número de casos nos países em desenvolvimento (FEIGIN, 2009), algo já esperado, visto que o aumento da incidência acompanha o envelhecimento da população e mudanças na demografia racial (QURESHI, 2001). Alguns países da América Latina estão lidando com o aumento na incidência devido ao fenômeno de transição demográfica com a urbanização e o envelhecimento da população (AVEZUM, 2015). No Brasil, o AVC aparece como a principal causa de morte por doença cardiovascular, porém uma tendência à redução já está sendo observada (MANSUR, 2012).

O AVCH apresenta as maiores taxas de mortalidade entre as DCV, principalmente num curto período de evolução – entre 30% e 60% nos primeiros 30 dias (SACCO, 2009). No entanto, cerca de 70% dos que sobrevivem conseguem voltar a suas atividades diárias em um ano, com ajuda de serviços de reabilitação (HAMEDANI, 2001; HOP, 1997). Ele representa cerca de 32% dos casos de AVC, com sua incidência variando de 14 a 159 casos por 100.000 pessoas e sua taxa de mortalidade de 9 a 210 a cada 100.000 casos (KRISHNAMURTHI, 2013). A HIC é responsável por dois terços dos casos de AVCH, com incidência variando entre 3,7% e 38,5% na faixa etária entre 20 a 45 anos (MARINI, 2010). Tem incidência menor nos jovens, correspondendo a cerca de 5% a 15% do total de casos de AVC (KISSELA, 2012). Ela tem maior incidência na etnia afro-americana (QURESHI, 1999) e no gênero masculino, na proporção de 2:1 a 3:1 feminino, porém esta relação se inverte em idades mais avançadas (FEIGIN, 2003; SEALY-JEFFERSON, 2012). As localizações mais comuns são: lobos cerebrais (35-40%), gânglios da base (30-35%), tálamo (5-10%), cerebelo (3-8%), ventrículos (1-2%), tronco cerebral (1-1,5%) e múltipla (10-12%) (HU, 2013; QURESHI, 2001).

Apesar de não representar a forma mais letal de AVC, o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) cursa com sequelas mais graves e é o tipo mais frequente entre as DCV agudas, afetando cerca de 68% dos casos (FEIGIN, 2003; KRISHNAMURTHI, 2013). Em adultos jovens, sua proporção em relação aos outros tipos de AVC varia entre 21 a 78%, menor do que o esperado em todas as faixas etárias. Isso pode ser devido aos jovens terem maior ocorrência de HIC devido a MAV e uso de drogas simpaticomiméticas, além de uma menor prevalência de doença aterosclerótica, principal fator de risco para AVCI (MARINI, 2010).

3. Fatores de Risco

A determinação por fatores de risco tem sido importante não só por permitir um melhor conhecimento do mecanismo que causa o AVCH como pode ser uma importante ferramenta para interferir, entre os fatores de risco modificáveis, na prevenção e na estratégia de tratamento da doença, além de fornecer indícios que levem ao diagnóstico. É importante salientar que na fisiopatogenia do AVCH há uma complexa interação entre fatores de risco, o que é muito mais importante que os fatores isolados, os quais podem ter impacto modesto quando separados, apesar de alguns terem importância maior do que outros. Portanto, sob um caso suspeito deve ser feita uma busca ativa para identificar todos os fatores associados (IKRAM, 2012).

Os fatores de risco não modificáveis relacionados ao AVCH espontâneo são: idade avançada, angiopatia amiloide cerebral (AAC), sexo masculino e etnia afro-americana, além de fatores genéticos (ARIESEN, 2003; IKRAM, 2012; STURGEON, 2007). O que apresenta maior papel entre eles é a etnia afro-americana, com um risco relativo maior que 5 vezes de apresentar AVCH em comparação à etnia branca na faixa etária dos 45 anos. Esse risco diminui para cerca de 1,3 vezes quando comparados na faixa de 85 anos. Portanto, os fatores idade e etnia interagem dinamicamente sendo potencializados mutuamente entre 45 e 60 anos no afro-americanos, algo que não ocorre nos brancos, tendo estes um aumento do risco contínuo (HOWARD, 2013; STURGEON, 2007).

A AAC consiste na deposição de proteínas amiloides nos vasos cerebrais e leptomeníngeos de pequeno e médio calibre. Depois da HAS, ela representa o fator de risco isolado mais importante para a ocorrência de AVCH (IKRAM, 2012), principalmente de localização lobar (cortical e subcortical), na qual está presente em quase 50% dos casos (CHARIDIMOU, 2012; KNUDSEN, 2001; SAMARASEKERA, 2012; VISWANATHAN, 2011). A AAC também está associada a ocorrência de AVCH na fossa posterior (ITOH, 1993; ROSAND, 2005), além de HSA, micro hemorragias, hemossiderose e sintomas neurológicos transitórios relacionados à inflamação cerebral (GREENBERG, 1993; LINN, 2010; WALKER, 2004; YAMADA, 1993). De prevalência em idosos, cursa de forma assintomática e esporádica na população, atingindo cerca de 2% dos pacientes entre 65 a 74 anos e chegando a 12% naqueles com mais de 85 anos (GREENBERG, 1997). Ocorre com mecanismo bioquimicamente similar à formação de placas senis da doença de Alzheimer, sendo mais comum a deposição da proteína β -amiloide nas camadas média e adventícia dos vasos, o que provoca o vazamento de sangue através da sua parede (VISWANATHAN, 2011; YAMADA, 2012). Existem variantes familiares que predispõem à deposição de tipos diferentes de proteínas, entre elas: cistatina-C, proteína priônica, transtiretina, proteínas ABri/ADan,

gelsolina e imunoglobulina amiloidótica de cadeia leve (YAMADA, 2012). As causas que provocam essa deposição ainda estão em estudo, porém evidências apontam para a relação entre diferentes alelos da apolipoproteína E (APOE) e uma maior predisposição a AAC, em especial o alelo APOE ϵ 4 (RANNIKMAE, 2013). Casos raros de AAC pré-senis estão relacionados a mutação autossômica dominante Leu34Val no gene precursor da proteína amiloide (OBICI, 2005). Avanços recentes nas técnicas de neuroimagem nos permitem estabelecer o diagnóstico de AAC sem a necessidade de biópsia cerebral, entre elas estão o gradiente-eco T2 via RM e a tomografia por emissão de pósitrons (PET-scan) com ligantes para as proteínas amiloides (YAMADA, 2015).

Dentre os fatores modificáveis, temos HAS, etilismo crônico, baixos níveis de colesterol associados à desnutrição, diabetes mellitus, tabagismo, doença renal crônica (DRC), enxaqueca, uso de agentes anticoagulantes e anti-agregantes plaquetários (CARDOSO, 2003; IKRAM, 2012; QURESHI, 2001). Dentre estes, a HAS é o principal, levando a um risco maior que duas vezes de apresentar AVCH (THRIFT, 1998), em especial os de localização subcortical (JACKSON, 2006; MARTINI, 2012). O risco está aumentado nos hipertensos crônicos que não fazem uso de medicações anti-hipertensivas, tabagistas e com idade superior a 55 anos (QURESHI, 2001). Além disso, a HAS está presente como cofator importante em AVCH de outras etiologias como a associada ao uso de trombolíticos e angiopatia amiloide cerebral (ARIMA, 2010; RITTER, 2005).

Apesar de apresentar um menor risco que a HAS, o tabagismo está consistentemente provado como fator de risco para AVCH (ANDERSEN, 2009; HANKEY, 1999; ZHANG, 2011). Um maior risco está relacionado com carga tabágica mais elevada e fumantes atuais, embora haja risco para ex-tabagistas. O risco relativo do tabagismo é de 1,3 a 1,5 vezes em comparação a não-fumantes (ARIESEN, 2003; O'DONNELL, 2010).

Existem evidências convincentes da relação entre o alcoolismo e a ocorrência de AVCH, mesmo com estudos comparando níveis diferentes de ingestão alcoólica (ARIESEN, 2003; O'DONNELL, 2010). Em contraste com as evidências de que o consumo moderado diário de álcool pode ser fator protetor para a ocorrência de eventos isquêmicos (LARSSON, 2015), o consumo de álcool está ligado a um aumento linear do risco em relação à dose consumida (ZHANG, 2011). Apesar do mecanismo não estar elucidado, acredita-se que está relacionado a lesão endotelial, disfunção plaquetária e distúrbios de coagulação relacionados ao consumo do álcool (IKRAM, 2012).

Estudos longitudinais demonstram que a dislipidemia não tem relação com AVCH, embora haja alguns trabalhos que demonstram que níveis elevados de colesterol podem influenciar na ocorrência de AVCI de acordo com a população estudada e que a terapia com o uso de estatinas reduz a ocorrência deste (TANAKA, 2012). De fato, já foi provado que há uma maior incidência de AVCH em relação a níveis reduzidos de LDL e triglicédeos, em especial quando associado à desnutrição (SEGAL, 1999; WANG, X., 2013; WOO, D., 2013), levando a eventos mais severos e com maior mortalidade (MUSTANOJA, 2013). Essa associação é mais forte nos casos de hemorragias subcorticais do que lobares (SEGAL, 1999). Há uma associação maior quando existe presença concomitante de HAS, o que induz angionecrose (OKAMURA, 2010).

Diversos trabalhos demonstraram o uso da warfarina como considerável fator de risco para AVCH, entretanto, prevalecem os benefícios em indicações apropriadas. Como seu uso aumentou consideravelmente nas últimas décadas, observou-se também um relativo aumento nos casos de AVCH relacionados (FLAHERTY, 2007), porém, nos últimos anos, com um melhor controle dos valores da razão normalizada internacional (INR), sua incidência vem reduzindo apesar do uso da warfarina ter quadruplicado no período (HUHTAKANGAS, 2011). A warfarina está associada não só a uma maior chance de desenvolvimento de hemorragia, como a um pior prognóstico quando ela ocorre, se relacionando com maior volume do hematoma e risco aumentado de expansão, tanto na hemorragia lobar quanto profunda (BIFFI, 2011). A relação é dose dependente, sendo seu risco relativo em média duas vezes maior (ROSAND, 2004). Essa elevação do risco também se aplica a outros agentes anticoagulantes, como acenocoumarol e fenprocoumon (NEAU, 2001), porém é menor nos inibidores diretos da trombina, como o dabigatran, o rivaroxabam e o apixabam (CONNOLLY, 2011; CONNOLLY, 2009; PATEL, 2011).

A terapia com anti-agregantes plaquetários é uma opção fundamental na prevenção, tanto primária quanto secundária, de eventos isquêmicos como infarto agudo do miocárdio e AVCI (GORELICK, 2005). Apesar de seu uso estar relacionado a uma maior incidência de AVCH, o risco é dose-dependente e seu benefício prevalece sobre o risco em doses baixas (HE, 1998), apresentando 0,2 eventos por 1000 pacientes/ano (GORELICK, 2005). Há evidências de que doses ultrabaixas, na ausência de ciclooxigenase 1, possam ter efeito anti-hemorrágico (DOUTREMEPUICH, 2012). Na avaliação do seu uso, deve-se medir o risco/benefício de acordo com cada paciente (DOUTREMEPUICH, 2012; GORELICK, 2005).

O diabetes mellitus é considerado fator de risco emergente, sendo demonstrado sua relação com o AVCH em um risco relativo de cerca de 1,6 vezes (SARWAR, 2010). A associação entre enxaqueca e AVCH apresentou risco relativo de 1,48 em estudo de metanálise (SACCO, 2013). A DRC apresenta duas teorias que explicam sua ligação com o AVCH: tanto pela disfunção plaquetária associada à doença quanto pelo fato da própria DRC ser um marcador de lesão microvascular, portanto está associada à DCV (BOS, 2007; OVBIAGELE, 2013b). Também há uma associação importante entre a DRC e o etilismo crônico, que atuam como fatores de risco sinérgicos (SHIMIZU, 2011). Não foi encontrada associação significativa entre o uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de AVC. Existe relação entre maior paridade e risco reduzido de AVCH (YANG, L., 2009).

Vale lembrar ainda que a presença de MAV, aneurismas cerebrais, neoplasias primária e secundária, TCE, AVCI com transformação hemorrágica, coagulopatias, vasculites, doença de moyamoya, trombose de seio venoso e o uso de drogas simpaticomiméticas atuam como fatores causais do AVCH secundário (DELGADO ALMANDOZ, 2010; MERETOJA, 2012). A identificação da causa do AVCH nem sempre é possível, apresentando-se como criptogênico em até 27% dos casos (KAPPELLE, 1994). A classificação SMASH-U proposta por Meretoja et al. (2012) para determinar a etiologia do AVCH demonstrou ser eficiente, determinando a etiologia plausível em 4 de cada 5 casos, além de ser aplicável na prática. Ela se baseia na história clínica e características da imagem obtida por TC.

O uso de drogas simpaticomiméticas como anfetaminas, cocaína e crack parece ser preditivo para ocorrência de AVCH (KAPLAN, 2014), tendo sido bastante discutido devido ao aumento no seu consumo entre os jovens (WESTOVER, 2007). Seus consumidores apresentam maiores taxas de incidência tanto para HIC quanto para HSA por rompimento de aneurisma (CHANG, 2013; KAPLAN, 2014), mesmo não apresentando fatores de risco (GIRALDO, 2012). A taxa de mortalidade é maior entre eles, contudo, possuem prognóstico mais favorável quando sobrevivem (CHANG, 2013; GIRALDO, 2012).

A literatura mostra que a maioria dos pacientes entre 20 e 45 anos de idade vítimas de AVC apresentam ao mínimo um fator de risco identificável, sendo o mais prevalente a HAS, tanto no AVCI quanto no AVCH (NEDELTCHEV, 2005; SOUSA-PEREIRA, 2010). Nessa faixa etária, o AVCH é considerado criptogênico em aproximadamente 40% dos casos, tendo como principais fatores de risco HAS, etilismo e tabagismo. Dentre as etiologias secundárias, a mais comum é a presença de MAV, em 25% dos casos (GO, 2013).

4. Fisiopatologia

São duas as principais vias que provocam dano tecidual no momento da ruptura arterial abrupta no AVCH: a lesão primária mecânica direta ao parênquima cerebral pela expansão do hematoma (EH) e o edema perilesional citotóxico. Tanto o volume do coágulo quanto o edema perilesional contribuem para provocar efeito de massa e o aumento da pressão intracraniana (PIC), que por sua vez leva a redução da pressão de perfusão cerebral (PPC) e produz lesões isquêmicas secundárias, além de herniações em casos de grandes elevações da PIC (XU, 1993).

O sangramento inicial, também conhecido como ictus, provoca distorção física da arquitetura celular, principalmente quando se expande em grande volume. Ocorre rápida compressão de estruturas adjacentes ao hematoma, podendo levar a hipertensão intracraniana e a herniações. Nesses casos, a descompressão cirúrgica pode ser uma medida salvadora de vidas, em especial quando o sangramento é de localização cerebelar (HEMPHILL, 2015; KEEP, 2012). Esse dano neurológico inicial constitui o principal fator que contribui para a alta taxa de mortalidade associada ao AVCH, embora complicações clínicas não neurológicas relacionadas à sequela inicial com imobilização, em especial pneumonia e tromboembolismo pulmonar, também tenham grande participação (KIM, 2014; SPECOGNA, 2014). Nas primeiras 3 horas após o início dos sintomas pode haver um novo sangramento de uma ou mais arteríolas rompidas, que são afetadas por forças de cisalhamento locais no tecido cerebral circundante (BROUWERS, 2013).

Após a expansão inicial do hematoma, os coágulos sanguíneos e o plasma rico em trombina e outros fatores de coagulação escoam para o tecido cerebral adjacente, deflagrando uma cascata de lesões cerebrais secundárias que evolui por dias a semanas. Esse mecanismo é hoje alvo de diversos estudos (ARONOWSKI, 2011).

A primeira resposta do tecido à hemorragia é a ativação de trombina e seus mecanismos hemostáticos para tentar conter o sangramento. Existem evidências de que a trombina é o desencadeante do processo de neuroinflamação, pois a injeção de sangue anticoagulado em animais acarreta uma resposta inflamatória mínima (LEE, K. R., 1997). Ela leva à liberação de metaloproteinases, que têm papel central na lesão celular, quebrando a barreira hematoencefálica (BHE) e promovendo a proteólise extracelular da matriz celular, atacando a membrana basal e degradando a fibronectina celular (CASTILLO, 2002; KIM-HAN, 2006; MAKOGONENKO, 2002). Isso gera uma ativação precoce da micróglia local já na primeira hora, atingindo um pico em 3 a 7 dias e durando até quatro semanas (KEEP, 2012). Posteriormente, a quimiotaxia atrai também neutrófilos, que contribuem para a lesão cerebral

produzindo espécies reativas de oxigênio e proteases pró-inflamatórias, como prostaglandinas e leucotrienos, além de também destruírem a BHE, o que contribui para a chegada de mais neutrófilos e outras células inflamatórias (WANG, J., 2010). Também ocorre recrutamento de mastócitos e linfócitos, porém o papel deles parece ser menos importante no mecanismo, embora ainda sejam necessários mais estudos (ROLLAND, 2011; STRBIAN, 2009).

As proteínas do complemento circulantes no plasma ficam afastadas do tecido cerebral graças à BHE, porém, com a destruição desta pela hemorragia, elas entram em ação ativando a formação do complexo de ataque à membrana (HUA, 2000; KEEP, 2014), que está relacionado à lesão direta neuronal e à lise das hemácias do hematoma, liberando hemoglobina e ferro no meio extracelular, além de também atuarem como quimiorreceptores (DUCRUET, 2009).

Toda essa reação inflamatória provoca edema cerebral local e morte programada das células neuronais por apoptose. Esta é induzida pela presença de radicais livres que são gerados pela hemoglobina e anidrase carbônica, liberados na lise das hemácias (ARONOWSKI, 2011; GUO, 2012; WU, 2003). Existem evidências de que o ferro liberado pela degradação da hemoglobina é o principal fator que provoca lesão secundária através da liberação de radicais livres (HUANG, 2002).

Embora o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) seja anormalmente baixo no tecido perihematoma durante os primeiros dias após um AVCH, em geral o metabolismo cerebral se reduz em grau equivalente ou maior ao grau de isquemia local. Ocorre elevação de proteínas endógenas que atuam na proteção cerebral, incluindo a ferritina (WU, 2003) e fatores antioxidantes como o fator 2 relacionado ao núcleo eritroide (ZHAO, 2007a). Porém, podemos observar lesão isquêmica associada nos casos em que ocorrem extrema hipoperfusão tecidual pela elevação da PIC, oclusão arterial por material embólico e até mesmo hipóxia sistêmica devido a sequelas cardíacas ou respiratórias (DEARDEN, 1998; NARANJO, 2013). As lesões por hipoperfusão e redução do FSC ocorrem em aproximadamente 25% dos casos de AVCH, estão relacionadas à terapia com agressiva redução da pressão arterial (PA) e são geralmente subcorticais, múltiplas e de pequenas dimensões, podendo atingir locais distantes do hematoma (PRABHAKARAN, 2012). Outro mecanismo que favorece a isquemia tecidual é o aumento transitório do metabolismo de glicose perihematoma em resposta à lesão neuronal (ZAZULIA, 2009).

Na tentativa de conter essa lesão isquêmica secundária e melhorar o FSC, o organismo desenvolve uma resposta hipertensiva sistêmica dentro das primeiras 24 horas, que pode estar

presente em mais de 60% das vítimas de AVC (QURESHI, 2008, 2013; QURESHI, 2007). A lesão por compressão das áreas cerebrais responsáveis pela regulação do sistema nervoso autônomo é considerada como principal causa dessa elevação aguda da PA, sendo identificada uma redução da resposta parassimpática e da sensibilidade dos barorreceptores (BARRON, 1994; ROBINSON, 1997).

Após o sangramento agudo, o processo de recuperação se inicia logo nos primeiros dias com a reabsorção gradual do coágulo e a redução do edema cerebral, podendo ocorrer recuperação da função neurológica afetada, que geralmente é incompleta, através do mecanismo de plasticidade dendrítica pelos neurônios sobreviventes e do mecanismo ainda contestado de proliferação neuronal (AURIAT, 2010; KEEP, 2012). A depuração do hematoma ocorre pela ação fagocítica das células da micróglia e dos macrófagos sanguíneos. Recentemente, estudos têm sido conduzidos a fim de identificar drogas que possam potencializar esse mecanismo, tendo sido apontados o gama ativador do receptor de proliferação de peroxisoma (PPAR), a rosiglitazona e a pioglitazona (ZHAO, 2009; ZHAO, 2007b). Também há estudos com células-tronco que demonstram uma migração destas para a área de lesão e uma melhor recuperação neurológica (LEE, H. J., 2009; SEYFRIED, 2010).

5. Quadro clínico

As hemorragias hipertensivas podem ocorrer durante o esforço físico ou intensa atividade emocional, no entanto, a maioria dos casos de AVCH ocorrem durante atividades de rotina. Em geral, há o rompimento de pequenas arteríolas, produzindo sintomas neurológicos como cefaleia, vômitos e diminuição do nível de consciência, que aumentam gradualmente ao longo de minutos ou horas. Esse quadro contrasta com o que ocorre na embolia cerebral e na HSA por ruptura de aneurisma cerebral, que cursam com rápida elevação da PIC, redução do FSC e perda súbita da consciência, em geral relacionados ao rompimento de vasos mais calibrosos. Porém, podem ocorrer casos de sangramento catastrófico com formação de hematoma maciço, levando a quadro fulminante dentro de 6 horas. Estupor ou coma indicam péssimo prognóstico, com exceção nos quadros de hemorragia talâmica onde a causa é o envolvimento do sistema de ativação reticular ascendente, já que esses pacientes ainda podem se recuperar com a reabsorção do hematoma (AGUILAR, 2011; QURESHI, 2009).

Podem ocorrer crises convulsivas nos primeiros dias após AVCH em 2.8% a 18.7% dos pacientes (WOO, K. M., 2012), em especial naqueles mais jovens, com hemorragia cortical e coágulo de menor volume (PASSERO, 2002; QIAN, 2014), não apresentando associação com

desvio de linha média e deterioração neurológica (VESPA, 2003). Foi observado maior risco de complicações infecciosas em pacientes com crises imediatas ou nos primeiros dias após a HIC (QIAN, 2014), porém sua ocorrência não influencia na mortalidade intrahospitalar e no prognóstico em 6 meses (DE HERDT, 2011; MULLEN, 2013). Maior volume (YANG, T. M., 2009) e realização de cirurgia para evacuação do hematoma (QIAN, 2014), além da ocorrência precoce de crises, são fatores de risco adicionais para desenvolvimento de epilepsia a longo prazo (HAAPANIEMI, 2014).

Os sinais neurológicos variam de acordo com a localização da hemorragia (BARNETT, 1992; CAPLAN, 2000):

- Hemorragia putaminal: Ocorre mais comumente ao longo dos tratos de substância branca, causando de hemiparesia a hemiplegia contralateral, hemianestesia, hemianopsia homônima, paralisia do olhar, estupor e coma. Geralmente a hemianestesia precede a hemiparesia. Hemorragias maiores afetam progressivamente o córtex subjacente, acarretando afasia, negligência hemiespacial e paresia do olhar contralateral. A síndrome completa apresenta denso déficit sensoriomotor contralateral, acompanhado de déficit do campo visual contralateral e alteração do olhar para cima;
- Hemorragia lobar: Estas hemorragias estão associadas a uma maior incidência de crises convulsivas. Variam nos sinais neurológicos dependendo da localização, sendo mais frequentes os que afetam os lobos parietal e occipital. Hemorragias occipitais frequentemente apresentam hemianopsia homônima contralateral. Hemorragia na região parietal apresenta plegia contralateral ou paralisia da perna com preservação relativa do braço, afasia e hemianestesia contralateral;
- Hemorragia talâmica: a hemorragia talâmica pode estender-se numa direção transversal em relação à parte posterior da cápsula interna, para baixo, para aplicar uma pressão sobre o teto do mesencéfalo, ou pode romper-se para o terceiro ventrículo. Em casos raros, pode ocorrer uma hemorragia intraventricular (HIV) primária hipertensiva, sem foco associado de sangramento no parênquima. Os sintomas incluem hemiparesia, hemianestesia e hemianopsia homônima. Também pode haver uma paralisia do olhar fixo para cima com pupilas mióticas arreativas, distorcidas, olhando para a ponta do nariz ou voltadas para o lado fraco (em contraste com lesão cortical hemisférica em que os olhos são desviados para longe da hemiparesia). Afasia pode ocorrer se o sangramento afeta o hemisfério dominante ou houver negligência do hemisfério não dominante. Uma HIV pode provocar hidrocefalia

e hipertensão intracraniana pela obstrução do fluxo anterógrado normal do líquido cefalorraquidiano pelo sistema ventricular através do terceiro ou o quarto ventrículo. A consequência aguda é o rebaixamento do nível de consciência e, em alguns casos, paralisias bilaterais do sexto par craniano. Quando não tratada, uma HIV maciça poder levar agudamente a rebaixamento do nível de consciência, posturas motoras anormais e perda rostrocaudal dos reflexos do tronco cerebral. Cronicamente, a ventriculomegalia persiste, ocorrendo retardo psicomotor e distúrbio da marcha;

- Hemorragia Cerebelar: De início abrupto, com vômitos e ataxia grave, impedindo o paciente de andar, as hemorragias cerebelares normalmente se originam no núcleo denteado, se estendendo para o hemisfério, quarto ventrículo e tegmento da ponte. Outros sintomas que podem ser encontrados são dor de cabeça referida no pescoço e ombros, rigidez nuchal, paralisia do olhar conjugado ipsilateral, fraqueza facial e disartria. Tais achados podem confundir com lesão no tronco cerebral, porém não é comum ocorrer alterações no nível de consciência, fraqueza nem déficit sensorial focal. Em geral não há alterações importantes no quadro clínico com a EH, até o momento em que há compressão do tronco cerebral e o paciente tornar-se letárgico e atinge o coma abruptamente. Deve-se monitorar em unidade de neurointensivismo nas primeiras 48 a 72hs todas as hemorragias cerebelares maiores do que 3, sendo crucial a descompressão cirúrgica nos casos que evoluem com aumento do volume do coágulo;
- Hemorragia de tronco encefálico: Evento raro, caracterizado por um hematoma medial que se prolonga para dentro da base da ponte. Quando ocorrem, muitas vezes levam o paciente ao coma profundo por ruptura do sistema de ativação reticular ascendente após os primeiros minutos de hemorragia. Há tetraparesia e transtornos desconjugados da motilidade ocular, com ausência de movimentos oculares horizontais e nistagmo. As pupilas são puntiformes e pouco reativas a um estímulo luminoso. Pode ainda haver paralisia facial central, surdez e disartria.

6. Exames complementares

O principal objetivo da neuroimagem na suspeita AVCH é identificar a presença de HIC, sendo que tanto a TC quanto a RM possuem altas sensibilidade e especificidade. A identificação precisa da HIC e da sua causa subjacente, como tumor, malformação vascular ou infarto, é fundamental para o planejamento da terapia apropriada, sendo importante a obtenção de imagens seriadas para identificar pacientes que potencialmente se beneficiariam de

intervenção cirúrgica (OVESEN, 2014; SIDDIQUI, 2011). Antes do advento desses exames de imagem, o diagnóstico de AVCH era baseado na apresentação clínica e achados angiográficos indiretos, com sua confirmação ocorrendo após o óbito. A introdução da TC alterou significativamente sua abordagem, oferecendo alta sensibilidade diagnóstica para lesões agudas (RABINSTEIN, 2009). No entanto, há cada vez mais evidências sugerindo que a RM, especialmente em sequências de pulsos otimizadas, é pelo menos tão sensível quanto a TC para detectar HIC no cenário hiperagudo e evidentemente superior à TC nos casos subagudos e crônicos (KIDWELL, 2008; SRINIVASAN, 2006).

A TC tem sido tradicionalmente o exame de escolha. Dentre suas vantagens estão sua maior disponibilidade, seu custo mais baixo, uma rápida aquisição de imagens, sua fácil interpretação, sua aplicabilidade a praticamente todos os pacientes e sua alta sensibilidade para detecção de HIC (SIDDIQUI, 2011). Ela prontamente demonstra o tamanho, localização do hematoma, inundação intraventricular, edema circundante, desvio das estruturas de linha média e herniações cerebrais, além de permitir uma monitorização seriada do aumento do sangramento (ZIMMERMAN, 2006). No estágio hiperagudo, o sangue é demonstrado pelo surgimento de hiperdensidade no local do hematoma, a não ser que o paciente apresente anemia grave (SIDDIQUI, 2011).

O volume do hematoma, um poderoso fator de predição da mortalidade em 30 dias (BRODERICK, J. P., 1993), pode ser calculado a partir das imagens da TC pelo método ABC/2, que envolve multiplicar-se o diâmetro do hematoma em três dimensões e dividir o produto por dois, onde A é o maior diâmetro hemorragia; B, o diâmetro a 90° de A; e C, o número aproximado de cortes de TC com hemorragia multiplicado pela espessura dos cortes (KOTHARI, 1996). Apesar da boa disponibilidade e fácil aplicação, o método ABC/2 é menos preciso quando o hematoma apresenta formato irregular (DIVANI, 2011), tendo-se melhor resultado com medições através de métodos planimétricos manuais ou computadorizadas em 3D, como o método QUANTOMO (KOSIOR, 2011). A TC também é capaz de estimar o tempo em que ocorreu o sangramento avaliando a densidade das lesões medidas em unidades Hounsfield (UH), de acordo com seu valor em relação ao coeficiente de atenuação da água, que é igual a 0 UH. No início, hematoma apresenta sinal hiperintenso uniforme e suave, entre 30 e 45 UH. Ao longo das primeiras 48 horas, hematomas grandes ainda não se solidificaram, apresentando atenuação com valores de fluido na região central e entre 70 e 90 UH nas extremidades, onde já apresenta coagulação. Três a 20 dias após o início, a área de lesão tende a diminuir e tornar-se menos intensa, reduzindo aproximadamente 1,5 UH por dia, com sua

periferia adquirindo aspecto irregular. Até a nona semana, apenas uma região confinada de modesta hipodensidade pode ser observada no local, seguida da redução no edema perilesional e efeito de massa (HEROLD, 1982; ZILKHA, 1983).

Quando realizada dentro das primeiras 3 horas desde o início dos sintomas, a TC revela EH em quase 40% dos casos no seguimento dos pacientes, mesmo na ausência de coagulopatia (BROTT, 1997). A mistura de área hipoatenuante e região hiperatenuante com uma margem bem definida, batizada de BLEND SIGN, foi proposta como fator preditor desse aumento do hematoma, mas maiores estudos ainda são necessários (LI, 2015). Imagens obtidas 6 horas após o início apresentam menor risco de aumento do volume (BALAMI, 2012). Sua identificação precoce pode permitir uma intervenção com terapia pró-trombótica, como pelo ácido tranaxêmico, representando um alvo em potencial de tratamento (MERETOJA, 2014; OVESEN, 2014). Enquanto características clínicas e da TC sem contraste ainda são insuficientes (CHAN, 2015), o escore SPOT SIGN demonstrou ser confiável em prever EH (DU, 2014; ROMERO, 2013), avaliando sinais pontuais na imagem associados à sua dimensão e atenuação máximas, através da TC com contraste (DELGADO ALMANDOZ, 2009). Ele apresenta sensibilidade de 63% e especificidade de 90% (DEMCHUK, 2012), sendo que uma nova avaliação num momento posterior pode melhorar sua precisão (DU, 2014).

Pacientes com SPOT SIGN sugestivo são passíveis de realizar outros estudos como angiografia por TC (angioTC) (DELGADO ALMANDOZ, 2010), que apresenta sensibilidade e especificidade maiores que 95% na detecção de anomalias vasculares se realizado com menos de 96 horas a partir do início dos sintomas (WONG, 2011; YOON, 2009). O extravasamento de contraste venoso para dentro do hematoma à angioTC também indica um risco aumentado de EH, o que pode orientar a utilização de terapias pró-trombóticas (EDERIES, 2009; GOLDSTEIN, 2007). Na decisão de se realizar angioTC, deve-se levar-se em consideração a exposição dos pacientes a elevados riscos relacionados à radiação, reação alérgica grave e nefropatia induzida por contraste, além de seus efeitos, ainda desconhecidos, sobre os riscos de sangramento e agravamento do edema vasogênico (MACELLARI, 2014).

Os protocolos de estudo de AVC por RM podem incluir imagens em T1, T2, gradiente eco, recuperação de fluido-atenuado inversão (FLAIR), RM com contraste, difusão ponderada (DWI), imagens ponderadas em difusão (IPD) e angiografia por RM (WINTERMARK, 2009). Após 20 minutos do início dos sintomas já é possível identificar AVCH com sensibilidade e especificidade próximas de 100%, sendo superior se comparada à TC para detecção precoce. A RM também aparenta ser mais precisa do que a TC para a detecção de HIC crônica. No entanto,

nos casos de hemorragia secundária, RM pode não ser suficiente para distinguir sangramento agudo de sangramento crônico ou microsangramentos, e para isso, deve se utilizar TC (FIEBACH, 2004; KIDWELL, 2004). Além disso, fatores que impeçam a realização de RM como instabilidade clínica do paciente, uso de marca-passo, claustrofobia ou indisponibilidade do exame não devem postergar a avaliação radiológica do AVC, tornando impraticável seu uso nos quadros agudos (SINGER, 2004). A RM é ferramenta importante para detectar a etiologia de AVCH secundário, sendo a ferramenta mais sensível para o diagnóstico de trombose de seio venoso (FERRO, 2014) e MAV (KAZIM, 2010), além de fornecer auxílio diagnóstico de pacientes jovens com HIC lobar e sem histórico de HAS (KAMEL, 2013).

À RM, o sangue apresenta características diferentes de acordo com o tempo de evolução do sangramento e o modo de aquisição de imagens. No início, é utilizada a presença de desoxi-hemoglobina - produto de degradação do sangue que possui propriedades paramagnéticas - para gerar imagens. Nesse momento, T2 demonstra áreas entre isointensas a hiperintensas e de aparência heterogênea no centro da lesão, que pode estar ausente após 2 horas. No gradiente eco, a periferia aparece hipointensa e depois se expande em direção ao centro da lesão. Enquanto isso, um sinal hipointenso homogêneo ao parênquima cerebral é observado em T1, indicando edema vasogênico. Na fase subaguda, o hematoma se encontra com elevada intensidade de sinal em T1, devido à presença de meta-hemoglobina, em particular na periferia. A aparição no T2 é inicialmente hipointensa, mas dentro de 48 horas também se torna brilhante. Na fase crônica, a hemossiderina produzida pela fagocitose da meta-hemoglobina surge hipointensa tanto em T1 quanto em T2 (PATEL, 1996; WINTERMARK, 2009).

Deve-se reservar a angiografia cerebral convencional aos casos que apresentarem HSA, vasos dilatados ou calcificados ao redor do coágulo, hiperatenuação dentro do seio venoso, hematoma com formato atípico (não circular), edema desproporcional à lesão, sangramento de localização incomum ou a presença de outras estruturas anormais no cérebro, incluindo massas, o que levanta suspeitas de causas secundárias de HIC (HEMPHILL, 2015). A angiografia também pode ser indicada nas situações em que a causa do AVCH não fique bem definida, demonstrando ajuda diagnóstica nos casos de pacientes jovens sem HAS (ZHU, 1997).

A ultrassonografia com doppler transcraniano é uma técnica não-invasiva alternativa nos pacientes com HIC, que se manifesta como uma massa hiperecogênica em relação ao parênquima cerebral, visto através da janela transtemporal (SEIDEL, 1993). Ela apresenta menores sensibilidade e especificidade que a TC e a RM, porém com as vantagens de poder ser realizada à beira do leito e de permitir uma avaliação dinâmica da EH, tendo boa correlação

com a TC para medir o volume do hematoma dentro das primeiras 6 horas, além de também demonstrar HIV, desvio de linha média e estimar a elevação da PIC (KIPHUTH, 2013; KUKULSKA-PAWLUCZUK, 2012; PEREZ, 2009). A maior limitação dessa técnica é que de 7% a 56% dos pacientes não possuem uma janela transtemporal acusticamente suficiente para a realização do exame. Outra limitação importante é a localização do hematoma, sendo menos preciso quando infratentorial ou cortical alto (OVESEN, 2014).

Alguns pacientes apresentam anormalidades no eletrocardiograma, incluindo um intervalo QT prolongado, depressão do segmento ST, ondas T planas, apiculadas ou invertidas e ondas U. Estas alterações são predominantemente reflexo de isquemia subendocárdica no ventrículo esquerdo, o que provavelmente é devido a uma liberação central de catecolaminas induzidas por hipoperfusão no hipotálamo posterior. Discretas elevações das enzimas séricas de miocárdio muitas vezes acompanham as alterações eletrocardiográficas e arritmias ventriculares podem ocorrer com compressão do tronco cerebral (DAVIS, 1993).

7. Tratamento

O tratamento do AVCH envolve tanto cuidados clínicos quanto cirúrgicos. É recomendado acompanhamento em uma unidade para acidentes vasculares cerebrais pelo menos nas primeiras 24 h após o início dos sintomas, já que o risco complicações é maior nesse período. Podem ocorrer elevações da PIC e da PA, deterioração neurológica, necessidade de intubação e uso de ventilação mecânica, além de vários outros problemas médicos e complicações clínicas. Se possível, o hospital deve contar com equipe médica e material necessário para realizar intervenção neurocirúrgica de urgência (ABID, 2013; HEMPHILL, 2015).

Os cuidados iniciais baseiam-se na proteção das vias respiratórias mantendo ventilação adequada, reanimação volêmica, controle cuidadoso da PA, manutenção da temperatura corporal, controle da glicemia, controle de deficiências de coagulação e prevenção de trombose venosa profunda (MAAS, 2013). A intubação orotraqueal deve ser instalada em pacientes com rebaixamento do nível de consciência apresentando escala de coma de Glasgow (ECGI) menor ou igual a 8, o que previne a aspiração, um importante fator de risco para o desenvolvimento de pneumonia. A alimentação enteral precoce deve ser iniciada por uma sonda nasoenteral em pacientes hospitalizados que não tenham capacidade de deglutir (ANDREWS, 2012; MANNO, 2012). A reanimação líquida com soro fisiológico deve repor as perdas volêmicas e manter o

estado de euvolemia, sendo contraindicada a utilização de soluções hipotônicas, pois podem exacerbar o edema cerebral e elevar a PIC (MANNO, 2012).

As diretrizes atuais recomendam o uso de antitérmicos para controle da febre, apesar de ainda não ter sido demonstrado o benefício na manutenção da normotermia (HEMPHILL, 2015). A prevenção de trombose venosa profunda deve ser com compressão pneumática intermitente (DENNIS, 2013; ORKEN, 2009). Uma avaliação da presença de disfagia deve ser realizada em todos os pacientes antes de iniciar dieta por via oral para reduzir o risco de pneumonia por aspiração (HEMPHILL, 2015). Eventos cardíacos graves podem ocorrer após AVC (GATTRINGER, 2014), portanto é razoável o rastreio de isquemia miocárdica com eletrocardiograma e enzimas cardíacas (HEMPHILL, 2015).

A glicemia deve ser monitorada e tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia devem ser evitadas, com o auxílio da infusão de insulina, apesar de não haver um alvo recomendado (HEMPHILL, 2015). Altos níveis de glicemia na admissão estão relacionados com pior prognóstico, independentemente da presença de diabetes (FOGELHOLM, 2005a).

O manejo da PA no AVCH é controverso e amplamente discutido ao longo das últimas décadas. À medida que diversos estudos foram realizados, tem sido discutido os riscos e benefícios em potencial da redução abrupta da PA após a resposta hipertensiva aguda (QURESHI, 2013). A elevação da pressão arterial sistólica (PAS) está relacionada a uma piora do sangramento inicial, causando EH, entretanto, para manter um bom FSC é necessária uma elevação da PPC, o que ocorre com a elevação da pressão arterial média em valores acima de 130 mmHg (SAKAMOTO, 2013). A diretriz atual divide os pacientes em dois grupos: para aqueles que se apresentam com PAS > 220 mmHg, deve-se considerar a redução agressiva da PA com administração intravenosa contínua de medicamento e avaliação frequente da PA; para aqueles com PAS entre 150 e 220 mmHg e nenhuma outra contra-indicação para redução aguda da PA, uma redução adicional até PAS de 140 mmHg é considerada segura e pode ser efetiva em melhorar o prognóstico (HEMPHILL, 2015).

A medida da PIC pode ser realizada através da instalação de uma derivação ventricular externa ou um monitor de PIC intraparenquimatoso, sendo indicada para todos pacientes torporosos e em coma que não tenham capacidade de obedecer a comandos verbais, desde que estejam em suporte intensivo (ABID, 2013). O tratamento da hipertensão intracraniana é constituído por um protocolo progressivo que passa pela elevação da cabeceira da cama a 30°, analgesia e sedação, hiperventilação controlada, instalação de solução salina hipertônica,

osmoterapia com manitol, coma induzido por barbitúricos, até a descompressão cirúrgica ou a drenagem ventricular (BRODERICK, J., 2007). Os corticosteroides não são eficazes no controle do edema cerebral pela HIC e estão contraindicados (HEMPHILL, 2015; POUNGVARIN, 1987).

Por não ter demonstrado benefício, a profilaxia com anticonvulsivantes não é recomendada (HEMPHILL, 2015). A terapia anticonvulsivante está indicada apenas nos pacientes que apresentarem crises convulsivas e naqueles com piora do quadro clínico associada a atividade convulsiva no eletroencefalograma que se supõe ser devido às crises convulsivas (HEMPHILL, 2015). Os benzodiazepínicos intravenosos, como lorazepam ou diazepam, são as drogas de escolha iniciais, seguidos pela fosfenitoina ou fenitoína (BRODERICK, J., 2007). A monitorização por eletroencefalograma deve ser considerada em pacientes com rebaixamento do quadro neurológico desproporcional ao grau de lesão cerebral (HEMPHILL, 2015). O escore CAVE, foi proposto para estimar o risco de epilepsia a longo prazo e consiste numa pontuação de 1 ponto para cada uma das variáveis: envolvimento cortical, idade < 65 anos, volume > 10 ml e crise convulsiva nos primeiros 7 dias após a HIC, num total de 0 a 4 pontos. Entretanto, apenas 15% dos pacientes se enquadram nos grupos de maior risco, com 3 ou 4 pontos, que apresentam chance de 50% para crises convulsivas após vários anos (HAAPANIEMI, 2014). Não há informações que sugiram o uso de drogas antiepilépticas na prevenção de epilepsia relacionada à lesão (HEMPHILL, 2015).

Os pacientes com AVCH e em uso de terapia anticoagulante com antagonistas da vitamina K, como a warfarina, devem interromper abruptamente essa medicação e reverter imediatamente seu efeito com agentes apropriados, como o plasma fresco congelado e a vitamina K endovenosa, tendo sido recentemente incluídos como opções o concentrado de complexo da protrombina inativada, o complexo protrombínico parcialmente ativado e o fator VIIa recombinante (BERSHAD, 2010; HEMPHILL, 2015; HUTTNER, 2006). A não normalização da INR para um nível inferior a 1,4 nas primeiras 24 horas aumenta o risco de sangramento progressivo e se associa a um aumento da mortalidade (HUTTNER, 2006). Dabigatran, rivaroxaban e apixaban podem ser revertidos com complexo protrombínico parcialmente ativado ou fator VIIa recombinante. Os pacientes em anticoagulação com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular devem ser revertidos imediatamente com sulfato de protamina, já aqueles com deficiência de fator de coagulação previamente conhecido, deve-se repor o fator adequado (HEMPHILL, 2015). Pacientes com trombocitopenia ou disfunção

plaquetária podem ser tratados com uma dose única de acetato de desmopressina (DDAVP), transfusão de plaquetas ou ambas, porém suas evidências ainda são limitadas (MARTIN, 2013).

A decisão sobre o tratamento cirúrgico varia a cada caso e se constitui num desafio. Ele pode consistir de craniotomia para drenagem do hematoma ou cirurgia minimamente invasiva como aspiração com cateter no hematoma, seguida por administração de trombolíticos ou drenagem orientada por cirurgia estereotáxica (CHO, 2006; NISHIHARA, 2007). A conduta cirúrgica está indicada em caso de deterioração aguda da função neurológica, especialmente em pacientes com hemorragia cerebelar, hidrocefalia ou sinais de hipertensão intracraniana (HEMPHILL, 2015). Entretanto, devido à lesão inerente ao procedimento, o tratamento cirúrgico não oferece vantagem definitiva em relação ao conservador, pois aumenta o tempo de sobrevivência em pacientes comatosos, mas sem melhora da qualidade de vida (JUVELA, 1989). Trabalhos recentes demonstram a vantagem dos procedimentos minimamente invasivos em relação à craniotomia convencional na abordagem de hematomas de localização profunda (YANG, 2014).

8. Prognóstico

Os fatores de prognóstico que predizem consistentemente o óbito ou a incapacidade funcional a 30 dias para AVCH, identificados em estudos prévios, são nível de consciência na chegada ao hospital, volume do hematoma, extensão intraventricular da hemorragia, localização infratentorial e idade avançada (DAVERAT, 1991; DOUGLAS, 1982). Exceto nos casos mais graves, porém, justifica-se a cautela ao se comunicar um prognóstico sombrio antes que tenham sido tomados esforços agressivos para a reanimação das vítimas de HIC. Tem ficado cada vez mais evidente que os médicos tendem a subestimar as chances de uma boa evolução final e que muitas evoluções finais desfavoráveis decorrem do cumprimento de profecias de um desenlace fatal. A mortalidade após uma HIC é reduzida em pacientes tratados em uma unidade de terapia intensiva neurológica. Isso é presumivelmente uma consequência de se aderir às melhores práticas médicas, de efetuar a transição precoce para a reabilitação e de ser cuidado por uma equipe ou por profissionais de saúde que têm um interesse ativo em promover a sobrevivência e a recuperação (ABID, 2013; ANDREWS, 2012; FOGELHOLM, 2005b).

Uma escala de gradação simples, o ICH SCORE, incorpora as variáveis e pode proporcionar uma predição confiável do risco de mortalidade de 30 dias. As taxas de mortalidade aumentam de forma constante e proporcional à pontuação, sendo as taxas de

mortalidade para ICH SCORE de 1, 2, 3, 4, e 5 respectivamente de 13, 26, 72, 97, e 100 por cento. Sua pontuação se dá (HEMPHILL, 2001):

- Escala de Coma de Glasgow (ECGI): Valores de 3 a 4 (= 2 pontos), ECGI de 5 a 12 (= 1 ponto) e ECGI de 13 a 15 (= 0 pontos);
- Volume do hematoma: ≥ 30 cm³ de volume (= 1 ponto), < 30 cm³ (= 0 pontos);
- Hemorragia intraventricular: presente (= 1 ponto), ausente (= 0 pontos);
- Hemorragia Infratentorial: sim (= 1 ponto), não (= 0 pontos);
- Idade: ≥ 80 anos (= 1 ponto); < 80 anos (= 0 pontos).

A idade também é fator de prognóstico para recuperação de AVC, assim adultos jovens apresentam melhor prognóstico quando comparado com pessoas com idade elevada. Porém, é necessário salientar que o impacto socioeconômico dessa patologia naquele grupo é grande, pois se trata da população economicamente ativa (VARONA, 2004).

9. Referências bibliográficas

1. ABID, K. A.; VAIL, A.; PATEL, H. C.; KING, A. T.; TYRRELL, P. J.; PARRY-JONES, A. R. Which factors influence decisions to transfer and treat patients with acute intracerebral haemorrhage and which are associated with prognosis? A retrospective cohort study. **BMJ Open**, v. 3, n. 12, p. 003684, 2013.
2. AGUILAR, M. I.; BROTT, T. G. Update in intracerebral hemorrhage. **Neurohospitalist**, v. 1, n. 3, p. 148-59, Jul 2011.
3. ANDERSEN, K. K.; OLSEN, T. S.; DEHLENDORFF, C.; KAMMERSGAARD, L. P. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. **Stroke**, v. 40, n. 6, p. 2068-72, Jun 2009.
4. ANDREWS, C. M.; JAUCH, E. C.; HEMPHILL, J. C., 3RD; SMITH, W. S.; WEINGART, S. D. Emergency neurological life support: intracerebral hemorrhage. **Neurocrit Care**, v. 17 Suppl 1, p. S37-46, Sep 2012.

5. ARIESEN, M. J.; CLAUS, S. P.; RINKEL, G. J.; ALGRA, A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. **Stroke**, v. 34, n. 8, p. 2060-5, Aug 2003.
6. ARIMA, H.; TZOURIO, C.; ANDERSON, C.; WOODWARD, M.; BOUSSER, M. G.; MACMAHON, S. et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. **Stroke**, v. 41, n. 2, p. 394-6, Feb 2010.
7. ARONOWSKI, J.; ZHAO, X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury. **Stroke**, v. 42, n. 6, p. 1781-6, Jun 2011.
8. AURIAT, A. M.; WOWK, S.; COLBOURNE, F. Rehabilitation after intracerebral hemorrhage in rats improves recovery with enhanced dendritic complexity but no effect on cell proliferation. **Behav Brain Res**, v. 214, n. 1, p. 42-7, Dec 6 2010.
9. AVEZUM, A.; COSTA-FILHO, F. F.; PIERI, A.; MARTINS, S. O.; MARIN-NETO, J. A. Stroke in Latin America: Burden of Disease and Opportunities for Prevention. **Glob Heart**, Feb 7 2015.
10. BALAMI, J. S.; BUCHAN, A. M. Complications of intracerebral haemorrhage. **Lancet Neurol**, v. 11, n. 1, p. 101-18, Jan 2012.
11. BARNETT, H. J. M.; MOHR, J. P.; STEIN, B. M.; YATSU, F. M. **Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management**. 2nd. New York, NY: Churchill Livingstone, 1992.
12. BARRON, S. A.; ROGOVSKI, Z.; HEMLI, J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. **Stroke**, v. 25, n. 1, p. 113-6, Jan 1994.
13. BERSHAD, E. M.; SUAREZ, J. I. Prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant therapy-related intracranial hemorrhage: a review of the literature. **Neurocrit Care**, v. 12, n. 3, p. 403-13, Jun 2010.

14. BIFFI, A.; BATTEY, T. W.; AYRES, A. M.; CORTELLINI, L.; SCHWAB, K.; GILSON, A. J. et al. Warfarin-related intraventricular hemorrhage: imaging and outcome. **Neurology**, v. 77, n. 20, p. 1840-6, Nov 15 2011.
15. BOS, M. J.; KOUDSTAAL, P. J.; HOFMAN, A.; BRETELER, M. M. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study. **Stroke**, v. 38, n. 12, p. 3127-32, Dec 2007.
16. BRODERICK, J.; CONNOLLY, S.; FELDMANN, E.; HANLEY, D.; KASE, C.; KRIEGER, D. 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. **Stroke**, v. 38, n. 6, p. 2001-23, Jun 2007.
17. BRODERICK, J. P.; BROTT, T. G.; DULDNER, J. E.; TOMSICK, T.; HUSTER, G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. **Stroke**, v. 24, n. 7, p. 987-93, Jul 1993.
18. BROTT, T.; BRODERICK, J.; KOTHARI, R.; BARSAN, W.; TOMSICK, T.; SAUERBECK, L. et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 28, n. 1, p. 1-5, Jan 1997.
19. BROUWERS, H. B.; GREENBERG, S. M. Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage. **Cerebrovasc Dis**, v. 35, n. 3, p. 195-201, 2013.
20. CAPLAN, L. R. Acute stroke: seeing the full picture. **Hosp Pract (1995)**, v. 35, n. 6, p. 65-71; discussion 71-2; quiz 113, Jun 15 2000.
21. _____. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. **Neurology**, v. 39, n. 9, p. 1246-50, Sep 1989.

22. CARDOSO, T.; FONSECA, T.; COSTA, M. Acidente vascular cerebral no adulto jovem. **Acta Med Port**, v. 16, n. 4, p. 239-44, Jul-Aug 2003.
23. CASTILLO, J.; DAVALOS, A.; ALVAREZ-SABIN, J.; PUMAR, J. M.; LEIRA, R.; SILVA, Y. et al. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage. **Neurology**, v. 58, n. 4, p. 624-9, Feb 26 2002.
24. CHAN, S.; CONELL, C.; VEERINA, K. T.; RAO, V. A.; FLINT, A. C. Prediction of intracerebral haemorrhage expansion with clinical, laboratory, pharmacologic, and noncontrast radiographic variables. **Int J Stroke**, Apr 28 2015.
25. CHANG, T. R.; KOWALSKI, R. G.; CASERTA, F.; CARHUAPOMA, J. R.; TAMARGO, R. J.; NAVAL, N. S. Impact of acute cocaine use on aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke**, v. 44, n. 7, p. 1825-9, Jul 2013.
26. CHARIDIMOU, A.; GANG, Q.; WERRING, D. J. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 83, n. 2, p. 124-37, Feb 2012.
27. CHO, D. Y.; CHEN, C. C.; CHANG, C. S.; LEE, W. Y.; TSO, M. Endoscopic surgery for spontaneous basal ganglia hemorrhage: comparing endoscopic surgery, stereotactic aspiration, and craniotomy in noncomatose patients. **Surg Neurol**, v. 65, n. 6, p. 547-55; discussion 555-6, Jun 2006.
28. CONNOLLY, S. J.; EIKELBOOM, J.; JOYNER, C.; DIENER, H. C.; HART, R.; GOLITSYN, S. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. **N Engl J Med**, v. 364, n. 9, p. 806-17, Mar 3 2011.
29. CONNOLLY, S. J.; EZEKOWITZ, M. D.; YUSUF, S.; EIKELBOOM, J.; OLDGREN, J.; PAREKH, A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **N Engl J Med**, v. 361, n. 12, p. 1139-51, Sep 17 2009.

30. DAVERAT, P.; CASTEL, J. P.; DARTIGUES, J. F.; ORGOGOZO, J. M. Death and functional outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective study of 166 cases using multivariate analysis. **Stroke**, v. 22, n. 1, p. 1-6, Jan 1991.
31. DAVIS, A. M.; NATELSON, B. H. Brain-heart interactions. The neurocardiology of arrhythmia and sudden cardiac death. **Tex Heart Inst J**, v. 20, n. 3, p. 158-69, 1993.
32. DE HERDT, V.; DUMONT, F.; HENON, H.; DERAMBURE, P.; VONCK, K.; LEYS, D. et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome. **Neurology**, v. 77, n. 20, p. 1794-800, Nov 15 2011.
33. DEARDEN, N. M. Mechanisms and prevention of secondary brain damage during intensive care. **Clin Neuropathol**, v. 17, n. 4, p. 221-8, Jul-Aug 1998.
34. DELGADO ALMANDOZ, J. E.; SCHAEFER, P. W.; GOLDSTEIN, J. N.; ROSAND, J.; LEV, M. H.; GONZALEZ, R. G. et al. Practical scoring system for the identification of patients with intracerebral hemorrhage at highest risk of harboring an underlying vascular etiology: the Secondary Intracerebral Hemorrhage Score. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 31, n. 9, p. 1653-60, Oct 2010.
35. DELGADO ALMANDOZ, J. E.; YOO, A. J.; STONE, M. J.; SCHAEFER, P. W.; GOLDSTEIN, J. N.; ROSAND, J. et al. Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk for hematoma expansion: the spot sign score. **Stroke**, v. 40, n. 9, p. 2994-3000, Sep 2009.
36. DEMCHUK, A. M.; DOWLATSHAHI, D.; RODRIGUEZ-LUNA, D.; MOLINA, C. A.; BLAS, Y. S.; DZIALOWSKI, I. et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. **Lancet Neurol**, v. 11, n. 4, p. 307-14, Apr 2012.
37. DENNIS, M.; SANDERCOCK, P.; REID, J.; GRAHAM, C.; FORBES, J.; MURRAY, G. et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein

thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. **Lancet**, v. 382, n. 9891, p. 516-24, Aug 10 2013.

38. DIVANI, A. A.; MAJIDI, S.; LUO, X.; SOUSLIAN, F. G.; ZHANG, J.; ABOSCH, A. et al. The ABCs of accurate volumetric measurement of cerebral hematoma. **Stroke**, v. 42, n. 6, p. 1569-74, Jun 2011.

39. DOUGLAS, M. A.; HAERER, A. F. Long-term prognosis of hypertensive intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 13, n. 4, p. 488-91, Jul-Aug 1982.

40. DOUTREMEPUICH, C.; AGUEJOUF, O.; DESPLAT, V.; EIZAYAGA, F. X. Paradoxical effect of aspirin. **Thrombosis**, v. 2012, p. 676237, 2012.

41. DU, F. Z.; JIANG, R.; GU, M.; HE, C.; GUAN, J. The accuracy of spot sign in predicting hematoma expansion after intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 9, n. 12, p. e115777, 2014.

42. DUCRUET, A. F.; ZACHARIA, B. E.; HICKMAN, Z. L.; GROBELNY, B. T.; YEH, M. L.; SOSUNOV, S. A. et al. The complement cascade as a therapeutic target in intracerebral hemorrhage. **Exp Neurol**, v. 219, n. 2, p. 398-403, Oct 2009.

43. EDERIES, A.; DEMCHUK, A.; CHIA, T.; GLADSTONE, D. J.; DOWLATSHAHI, D.; BENDAVIT, G. et al. Postcontrast CT extravasation is associated with hematoma expansion in CTA spot negative patients. **Stroke**, v. 40, n. 5, p. 1672-6, May 2009.

44. FEIGIN, V. L.; FOROUZANFAR, M. H.; KRISHNAMURTHI, R.; MENSAH, G. A.; CONNOR, M.; BENNETT, D. A. et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 383, n. 9913, p. 245-54, Jan 18 2014.

45. FEIGIN, V. L.; LAWES, C. M.; BENNETT, D. A.; ANDERSON, C. S. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. **Lancet Neurol**, v. 2, n. 1, p. 43-53, Jan 2003.

46. FEIGIN, V. L.; LAWES, C. M.; BENNETT, D. A.; BARKER-COLLO, S. L.; PARAG, V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. **Lancet Neurol**, v. 8, n. 4, p. 355-69, Apr 2009.
47. FERRO, J. M.; CANHAO, P. Cerebral venous sinus thrombosis: update on diagnosis and management. **Curr Cardiol Rep**, v. 16, n. 9, p. 523, Sep 2014.
48. FIEBACH, J. B.; SCHELLINGER, P. D.; GASS, A.; KUCINSKI, T.; SIEBLER, M.; VILLRINGER, A. et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. **Stroke**, v. 35, n. 2, p. 502-6, Feb 2004.
49. FLAHERTY, M. L.; KISSELA, B.; WOO, D.; KLEINDORFER, D.; ALWELL, K.; SEKAR, P. et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. **Neurology**, v. 68, n. 2, p. 116-21, Jan 9 2007.
50. FOGELHOLM, R.; MURROS, K.; RISSANEN, A.; AVIKAINEN, S. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 76, n. 3, p. 349-53, Mar 2005a.
51. _____. Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 76, n. 11, p. 1534-8, Nov 2005b.
52. GAGLIARDI, R. J. Acidente Vascular Cerebral ou Acidente Vascular Encefálico? Qual a melhor nomenclatura. **Rev Neurocienc**, v. 18, n. 2, p. 131-132, 2010.
53. GATTRINGER, T.; NIEDERKORN, K.; SEYFANG, L.; SEIFERT-HELD, T.; SIMMET, N.; FERRARI, J. et al. Myocardial infarction as a complication in acute stroke: results from the austrian stroke unit registry. **Cerebrovasc Dis**, v. 37, n. 2, p. 147-52, 2014.

54. GIRALDO, E. A.; TAQI, M. A.; VAIDEAN, G. D. A case-control study of stroke risk factors and outcomes in African American stroke patients with and without crack-cocaine abuse. **Neurocrit Care**, v. 16, n. 2, p. 273-9, Apr 2012.
55. GO, G. O.; PARK, H.; LEE, C. H.; HWANG, S. H.; HAN, J. W.; PARK, I. S. The outcomes of spontaneous intracerebral hemorrhage in young adults - a clinical study. **J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg**, v. 15, n. 3, p. 214-20, Sep 2013.
56. GOLDSTEIN, J. N.; FAZEN, L. E.; SNIDER, R.; SCHWAB, K.; GREENBERG, S. M.; SMITH, E. E. et al. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. **Neurology**, v. 68, n. 12, p. 889-94, Mar 20 2007.
57. GORELICK, P. B.; WEISMAN, S. M. Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use: an update. **Stroke**, v. 36, n. 8, p. 1801-7, Aug 2005.
58. GREENBERG, S. M.; VONSATTEL, J. P. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy. Sensitivity and specificity of cortical biopsy. **Stroke**, v. 28, n. 7, p. 1418-22, Jul 1997.
59. GREENBERG, S. M.; VONSATTEL, J. P.; STAKES, J. W.; GRUBER, M.; FINKLESTEIN, S. P. The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar hemorrhage. **Neurology**, v. 43, n. 10, p. 2073-9, Oct 1993.
60. GUO, F.; HUA, Y.; WANG, J.; KEEP, R. F.; XI, G. Inhibition of carbonic anhydrase reduces brain injury after intracerebral hemorrhage. **Transl Stroke Res**, v. 3, n. 1, p. 130-7, Mar 2012.
61. HAAPANIEMI, E.; STRBIAN, D.; ROSSI, C.; PUTAALA, J.; SIPI, T.; MUSTANOJA, S. et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 45, n. 7, p. 1971-6, Jul 2014.
62. HAMEDANI, A. G.; WELLS, C. K.; BRASS, L. M.; KERNAN, W. N.; VISCOLI, C. M.; MARAIRE, J. N. et al. A quality-of-life instrument for young hemorrhagic stroke patients. **Stroke**, v. 32, n. 3, p. 687-95, Mar 2001.

63. HANKEY, G. J. Smoking and risk of stroke. **J Cardiovasc Risk**, v. 6, n. 4, p. 207-11, Aug 1999.
64. HE, J.; WHELTON, P. K.; VU, B.; KLAG, M. J. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. **JAMA**, v. 280, n. 22, p. 1930-5, Dec 9 1998.
65. HEMPHILL, J. C., 3RD; BONOVICH, D. C.; BESMERTIS, L.; MANLEY, G. T.; JOHNSTON, S. C. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 32, n. 4, p. 891-7, Apr 2001.
66. HEMPHILL, J. C., 3RD; GREENBERG, S. M.; ANDERSON, C. S.; BECKER, K.; BENDOK, B. R.; CUSHMAN, M. et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 46, n. 7, p. 2032-60, Jul 2015.
67. HEROLD, S.; VON KUMMER, R.; JAEGER, C. Follow-up of spontaneous intracerebral haemorrhage by computed tomography. **J Neurol**, v. 228, n. 4, p. 267-76, 1982.
68. HOP, J. W.; RINKEL, G. J.; ALGRA, A.; VAN GIJN, J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. **Stroke**, v. 28, n. 3, p. 660-4, Mar 1997.
69. HOWARD, G.; CUSHMAN, M.; HOWARD, V. J.; KISSELA, B. M.; KLEINDORFER, D. O.; MOY, C. S. et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage: the REasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. **Stroke**, v. 44, n. 5, p. 1282-7, May 2013.
70. HU, Y. Z.; WANG, J. W.; LUO, B. Y. Epidemiological and clinical characteristics of 266 cases of intracerebral hemorrhage in Hangzhou, China. **J Zhejiang Univ Sci B**, v. 14, n. 6, p. 496-504, Jun 2013.

71. HUA, Y.; XI, G.; KEEP, R. F.; HOFF, J. T. Complement activation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage. **J Neurosurg**, v. 92, n. 6, p. 1016-22, Jun 2000.
72. HUANG, F. P.; XI, G.; KEEP, R. F.; HUA, Y.; NEMOIANU, A.; HOFF, J. T. Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products. **J Neurosurg**, v. 96, n. 2, p. 287-93, Feb 2002.
73. HUHTAKANGAS, J.; TETRI, S.; JUVELA, S.; SALOHEIMO, P.; BODE, M. K.; HILLBOM, M. Effect of increased warfarin use on warfarin-related cerebral hemorrhage: a longitudinal population-based study. **Stroke**, v. 42, n. 9, p. 2431-5, Sep 2011.
74. HUTTNER, H. B.; SCHELLINGER, P. D.; HARTMANN, M.; KOHRMANN, M.; JUETTLER, E.; WIKNER, J. et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. **Stroke**, v. 37, n. 6, p. 1465-70, Jun 2006.
75. IKRAM, M. A.; WIEBERDINK, R. G.; KOUDSTAAL, P. J. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. **Curr Atheroscler Rep**, v. 14, n. 4, p. 300-6, Aug 2012.
76. ITOH, Y.; YAMADA, M.; HAYAKAWA, M.; OTOMO, E.; MIYATAKE, T. Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. **J Neurol Sci**, v. 116, n. 2, p. 135-41, Jun 1993.
77. JACKSON, C. A.; SUDLOW, C. L. Is hypertension a more frequent risk factor for deep than for lobar supratentorial intracerebral haemorrhage? **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 77, n. 11, p. 1244-52, Nov 2006.
78. JUVELA, S.; HEISKANEN, O.; PORANEN, A.; VALTONEN, S.; KUURNE, T.; KASTE, M. et al. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. **J Neurosurg**, v. 70, n. 5, p. 755-8, May 1989.

79. KAMEL, H.; NAVI, B. B.; HEMPHILL, J. C., 3RD. A rule to identify patients who require magnetic resonance imaging after intracerebral hemorrhage. **Neurocrit Care**, v. 18, n. 1, p. 59-63, Feb 2013.
80. KAPLAN, E. H.; GOTTESMAN, R. F.; LLINAS, R. H.; MARSH, E. B. The Association between Specific Substances of Abuse and Subcortical Intracerebral Hemorrhage Versus Ischemic Lacunar Infarction. **Front Neurol**, v. 5, p. 174, 2014.
81. KAPPELLE, L. J.; ADAMS, H. P., JR.; HEFFNER, M. L.; TORNER, J. C.; GOMEZ, F.; BILLER, J. Prognosis of young adults with ischemic stroke. A long-term follow-up study assessing recurrent vascular events and functional outcome in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. **Stroke**, v. 25, n. 7, p. 1360-5, Jul 1994.
82. KAZIM, S. F.; BHATTI; ENAM, S. A. Intracranial cavernous angiomas. **J Coll Physicians Surg Pak**, v. 20, n. 11, p. 738-43, Nov 2010.
83. KEEP, R. F.; HUA, Y.; XI, G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. **Lancet Neurol**, v. 11, n. 8, p. 720-31, Aug 2012.
84. KEEP, R. F.; ZHOU, N.; XIANG, J.; ANDJELKOVIC, A. V.; HUA, Y.; XI, G. Vascular disruption and blood-brain barrier dysfunction in intracerebral hemorrhage. **Fluids Barriers CNS**, v. 11, p. 18, 2014.
85. KIDWELL, C. S.; CHALELA, J. A.; SAVER, J. L.; STARKMAN, S.; HILL, M. D.; DEMCHUK, A. M. et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. **JAMA**, v. 292, n. 15, p. 1823-30, Oct 20 2004.
86. KIDWELL, C. S.; WINTERMARK, M. Imaging of intracranial haemorrhage. **Lancet Neurol**, v. 7, n. 3, p. 256-67, Mar 2008.

87. KIM-HAN, J. S.; KOPP, S. J.; DUGAN, L. L.; DIRINGER, M. N. Perihematomal mitochondrial dysfunction after intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 37, n. 10, p. 2457-62, Oct 2006.
88. KIM, K. D.; CHANG, C. H.; CHOI, B. Y.; JUNG, Y. J. Mortality and real cause of death from the nonlesional intracerebral hemorrhage. **J Korean Neurosurg Soc**, v. 55, n. 1, p. 1-4, Jan 2014.
89. KIPHUTH, I. C.; HUTTNER, H. B.; DORFLER, A.; SCHWAB, S.; KOHRMANN, M. Doppler pulsatility index in spontaneous intracerebral hemorrhage. **Eur Neurol**, v. 70, n. 3-4, p. 133-8, 2013.
90. KISSELA, B. M.; KHOURY, J. C.; ALWELL, K.; MOOMAW, C. J.; WOO, D.; ADEOYE, O. et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. **Neurology**, v. 79, n. 17, p. 1781-7, Oct 23 2012.
91. KNUDSEN, K. A.; ROSAND, J.; KARLUK, D.; GREENBERG, S. M. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. **Neurology**, v. 56, n. 4, p. 537-9, Feb 27 2001.
92. KOSIOR, J. C.; IDRIS, S.; DOWLATSHAHI, D.; ALZAWAHMAH, M.; EESA, M.; SHARMA, P. et al. Quantomo: validation of a computer-assisted methodology for the volumetric analysis of intracerebral haemorrhage. **Int J Stroke**, v. 6, n. 4, p. 302-5, Aug 2011.
93. KOTHARI, R. U.; BROTT, T.; BRODERICK, J. P.; BARSAN, W. G.; SAUERBECK, L. R.; ZUCCARELLO, M. et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. **Stroke**, v. 27, n. 8, p. 1304-5, Aug 1996.
94. KOTON, S.; SCHNEIDER, A. L.; ROSAMOND, W. D.; SHAHAR, E.; SANG, Y.; GOTTESMAN, R. F. et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. **JAMA**, v. 312, n. 3, p. 259-68, Jul 16 2014.

95. KRISHNAMURTHI, R. V.; FEIGIN, V. L.; FOROUZANFAR, M. H.; MENSAH, G. A.; CONNOR, M.; BENNETT, D. A. et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet Glob Health**, v. 1, n. 5, p. e259-81, Nov 2013.
96. KUKULSKA-PAWLUCZUK, B.; KSIAZKIEWICZ, B.; NOWACZEWSKA, M. Imaging of spontaneous intracerebral hemorrhages by means of transcranial color-coded sonography. **Eur J Radiol**, v. 81, n. 6, p. 1253-8, Jun 2012.
97. LARSSON, S. C.; AKESSON, A.; WOLK, A. Primary prevention of stroke by a healthy lifestyle in a high-risk group. **Neurology**, v. 84, n. 22, p. 2224-8, Jun 2 2015.
98. LEE, H. J.; KIM, M. K.; KIM, H. J.; KIM, S. U. Human neural stem cells genetically modified to overexpress Akt1 provide neuroprotection and functional improvement in mouse stroke model. **PLoS One**, v. 4, n. 5, p. e5586, 2009.
99. LEE, K. R.; KAWAI, N.; KIM, S.; SAGHER, O.; HOFF, J. T. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability, and cell survival in a rat model. **J Neurosurg**, v. 86, n. 2, p. 272-8, Feb 1997.
100. LI, Q.; ZHANG, G.; HUANG, Y. J.; DONG, M. X.; LV, F. J.; WEI, X. et al. Blend Sign on Computed Tomography: Novel and Reliable Predictor for Early Hematoma Growth in Patients with Intracerebral Hemorrhage. **Stroke**, Jun 18 2015.
101. LINN, J.; HALPIN, A.; DEMAEREL, P.; RUHLAND, J.; GIESE, A. D.; DICHGANS, M. et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. **Neurology**, v. 74, n. 17, p. 1346-50, Apr 27 2010.
102. LOZANO, R.; NAGHAVI, M.; FOREMAN, K.; LIM, S.; SHIBUYA, K.; ABOYANS, V. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2095-128, Dec 15 2012.

103. MAAS, M. B.; ROSENBERG, N. F.; KOSTEVA, A. R.; BAUER, R. M.; GUTH, J. C.; LIOTTA, E. M. et al. Surveillance neuroimaging and neurologic examinations affect care for intracerebral hemorrhage. **Neurology**, v. 81, n. 2, p. 107-12, Jul 9 2013.
104. MACELLARI, F.; PACIARONI, M.; AGNELLI, G.; CASO, V. Neuroimaging in intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 45, n. 3, p. 903-8, Mar 2014.
105. MAKOGONENKO, E.; TSURUPA, G.; INGHAM, K.; MEDVED, L. Interaction of fibrin(ogen) with fibronectin: further characterization and localization of the fibronectin-binding site. **Biochemistry**, v. 41, n. 25, p. 7907-13, Jun 25 2002.
106. MANNO, E. M. Update on intracerebral hemorrhage. **Continuum (Minneap Minn)**, v. 18, n. 3, p. 598-610, Jun 2012.
107. MANSUR, A. D. P.; FAVARATO, D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011. **Arq. bras. cardiol**, v. 99, n. 2, p. 755-761, 2012.
108. MARINI, C.; RUSSO, T.; FELZANI, G. Incidence of stroke in young adults: a review. **Stroke Res Treat**, v. 2011, p. 535672, 2010.
109. MARTIN, M.; CONLON, L. W. Does platelet transfusion improve outcomes in patients with spontaneous or traumatic intracerebral hemorrhage? **Ann Emerg Med**, v. 61, n. 1, p. 58-61, Jan 2013.
110. MARTINI, S. R.; FLAHERTY, M. L.; BROWN, W. M.; HAVERBUSCH, M.; COMEAU, M. E.; SAUERBECK, L. R. et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. **Neurology**, v. 79, n. 23, p. 2275-82, Dec 4 2012.
111. MERETOJA, A.; CHURILOV, L.; CAMPBELL, B. C.; AVIV, R. I.; YASSI, N.; BARRAS, C. et al. The spot sign and tranexamic acid on preventing ICH growth--AUStralasia

Trial (STOP-AUST): protocol of a phase II randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. **Int J Stroke**, v. 9, n. 4, p. 519-24, Jun 2014.

112. MERETOJA, A.; STRBIAN, D.; PUTAALA, J.; CURTZE, S.; HAAPANIEMI, E.; MUSTANOJA, S. et al. SMASH-U: a proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 43, n. 10, p. 2592-7, Oct 2012.

113. MOZAFFARIAN, D.; BENJAMIN, E. J.; GO, A. S.; ARNETT, D. K.; BLAHA, M. J.; CUSHMAN, M. et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 131, n. 4, p. e29-322, Jan 27 2015.

114. MULLEN, M. T.; KASNER, S. E.; MESSE, S. R. Seizures do not increase in-hospital mortality after intracerebral hemorrhage in the nationwide inpatient sample. **Neurocrit Care**, v. 19, n. 1, p. 19-24, Aug 2013.

115. MURRAY, C. J.; VOS, T.; LOZANO, R.; NAGHAVI, M.; FLAXMAN, A. D.; MICHAUD, C. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2197-223, Dec 15 2012.

116. MUSTANOJA, S.; STRBIAN, D.; PUTAALA, J.; MERETOJA, A.; CURTZE, S.; HAAPANIEMI, E. et al. Association of prestroke statin use and lipid levels with outcome of intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 44, n. 8, p. 2330-2, Aug 2013.

117. NARANJO, D.; ARKUSZEWSKI, M.; RUDZINSKI, W.; MELHEM, E. R.; KREJZA, J. Brain ischemia in patients with intracranial hemorrhage: pathophysiological reasoning for aggressive diagnostic management. **Neuroradiol J**, v. 26, n. 6, p. 610-28, Dec 2013.

118. NEAU, J. P.; COUDERQ, C.; INGRAND, P.; BLANCHON, P.; GIL, R.; GROUP, V. G. P. S. Intracranial hemorrhage and oral anticoagulant treatment. **Cerebrovasc Dis**, v. 11, n. 3, p. 195-200, 2001.

119. NEDELTCHEV, K.; DER MAUR, T. A.; GEORGIADIS, D.; ARNOLD, M.; CASO, V.; MATTLE, H. P. et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 76, n. 2, p. 191-5, Feb 2005.
120. NISHIHARA, T.; MORITA, A.; TERAOKA, A.; KIRINO, T. Endoscopy-guided removal of spontaneous intracerebral hemorrhage: comparison with computer tomography-guided stereotactic evacuation. **Childs Nerv Syst**, v. 23, n. 6, p. 677-83, Jun 2007.
121. O'DONNELL, M. J.; XAVIER, D.; LIU, L.; ZHANG, H.; CHIN, S. L.; RAO-MELACINI, P. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. **Lancet**, v. 376, n. 9735, p. 112-23, Jul 10 2010.
122. OBICI, L.; DEMARCHI, A.; DE ROSA, G.; BELLOTTI, V.; MARCIANO, S.; DONADEI, S. et al. A novel AbetaPP mutation exclusively associated with cerebral amyloid angiopathy. **Ann Neurol**, v. 58, n. 4, p. 639-44, Oct 2005.
123. OKAMURA, T. Low blood cholesterol and intraparenchymal hemorrhage in cohort studies. **J Atheroscler Thromb**, v. 17, n. 3, p. 312-4, Mar 31 2010.
124. ORKEN, D. N.; KENANGIL, G.; OZKURT, H.; GUNER, C.; GUNDOGDU, L.; BASAK, M. et al. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. **Neurologist**, v. 15, n. 6, p. 329-31, Nov 2009.
125. OVBIAGELE, B.; GOLDSTEIN, L. B.; HIGASHIDA, R. T.; HOWARD, V. J.; JOHNSTON, S. C.; KHAVJOU, O. A. et al. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. **Stroke**, v. 44, n. 8, p. 2361-75, Aug 2013a.
126. OVBIAGELE, B.; WING, J. J.; MENON, R. S.; BURGESS, R. E.; GIBBONS, M. C.; SOBOTKA, I. et al. Association of chronic kidney disease with cerebral microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 44, n. 9, p. 2409-13, Sep 2013b.

127. OVESEN, C.; HAVSTEEN, I.; ROSENBAUM, S.; CHRISTENSEN, H. Prediction and observation of post-admission hematoma expansion in patients with intracerebral hemorrhage. **Front Neurol**, v. 5, p. 186, 2014.
128. PASSERO, S.; ROCCHI, R.; ROSSI, S.; ULIVELLI, M.; VATTI, G. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. **Epilepsia**, v. 43, n. 10, p. 1175-80, Oct 2002.
129. PATEL, M. R.; EDELMAN, R. R.; WARACH, S. Detection of hyperacute primary intraparenchymal hemorrhage by magnetic resonance imaging. **Stroke**, v. 27, n. 12, p. 2321-4, Dec 1996.
130. PATEL, M. R.; MAHAFFEY, K. W.; GARG, J.; PAN, G.; SINGER, D. E.; HACKE, W. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. **N Engl J Med**, v. 365, n. 10, p. 883-91, Sep 8 2011.
131. PEREZ, E. S.; DELGADO-MEDEROS, R.; RUBIERA, M.; DELGADO, P.; RIBO, M.; MAISTERRA, O. et al. Transcranial duplex sonography for monitoring hyperacute intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 40, n. 3, p. 987-90, Mar 2009.
132. PONTES-NETO, O. M.; OLIVEIRA-FILHO, J.; VALIENTE, R.; FRIEDRICH, M.; PEDREIRA, B.; RODRIGUES, B. C. B. et al. Diretrizes para o manejo de pacientes com hemorragia intraparenquimatosa cerebral espontânea. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 67, n. 3-B, p. 940-950, 2009.
133. POUNGVARIN, N.; BHOOPAT, W.; VIRIYAVEJAKUL, A.; RODPRASERT, P.; BURANASIRI, P.; SUKONDHABHANT, S. et al. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. **N Engl J Med**, v. 316, n. 20, p. 1229-33, May 14 1987.
134. PRABHAKARAN, S.; NAIDECH, A. M. Ischemic brain injury after intracerebral hemorrhage: a critical review. **Stroke**, v. 43, n. 8, p. 2258-63, Aug 2012.

135. QIAN, C.; LOPPONEN, P.; TETRI, S.; HUHTAKANGAS, J.; JUVELA, S.; TURTIAINEN, H. M. et al. Immediate, early and late seizures after primary intracerebral hemorrhage. **Epilepsy Res**, v. 108, n. 4, p. 732-9, May 2014.
136. QURESHI, A. I. Acute hypertensive response in patients with stroke: pathophysiology and management. **Circulation**, v. 118, n. 2, p. 176-87, Jul 8 2008.
137. _____. The importance of acute hypertensive response in ICH. **Stroke**, v. 44, n. 6 Suppl 1, p. S67-9, Jun 2013.
138. QURESHI, A. I.; EZZEDDINE, M. A.; NASAR, A.; SURI, M. F.; KIRMANI, J. F.; HUSSEIN, H. M. et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. **Am J Emerg Med**, v. 25, n. 1, p. 32-8, Jan 2007.
139. QURESHI, A. I.; GILES, W. H.; CROFT, J. B. Racial differences in the incidence of intracerebral hemorrhage: effects of blood pressure and education. **Neurology**, v. 52, n. 8, p. 1617-21, May 12 1999.
140. QURESHI, A. I.; MENDELOW, A. D.; HANLEY, D. F. Intracerebral haemorrhage. **Lancet**, v. 373, n. 9675, p. 1632-44, May 9 2009.
141. QURESHI, A. I.; TUHRIM, S.; BRODERICK, J. P.; BATJER, H. H.; HONDO, H.; HANLEY, D. F. Spontaneous intracerebral hemorrhage. **N Engl J Med**, v. 344, n. 19, p. 1450-60, May 10 2001.
142. RABINSTEIN, A. A.; RESNICK, S. J. **Practical neuroimaging in stroke: a case-based approach**. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2009.
143. RANNIKMAE, K.; SAMARASEKERA, N.; MARTINEZ-GONZALEZ, N. A.; AL-SHAHI SALMAN, R.; SUDLOW, C. L. Genetics of cerebral amyloid angiopathy: systematic review and meta-analysis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 84, n. 8, p. 901-8, Aug 2013.

144. RITTER, M. A.; DROSTE, D. W.; HEGEDUS, K.; SZEPESEI, R.; NABAVI, D. G.; CSIBA, L. et al. Role of cerebral amyloid angiopathy in intracerebral hemorrhage in hypertensive patients. **Neurology**, v. 64, n. 7, p. 1233-7, Apr 12 2005.
145. ROBINSON, T. G.; JAMES, M.; YOUDE, J.; PANERAI, R.; POTTER, J. Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke. **Stroke**, v. 28, n. 9, p. 1671-6, Sep 1997.
146. ROLLAND, W. B., 2ND; MANAENKO, A.; LEKIC, T.; HASEGAWA, Y.; OSTROWSKI, R.; TANG, J. et al. FTY720 is neuroprotective and improves functional outcomes after intracerebral hemorrhage in mice. **Acta Neurochir Suppl**, v. 111, p. 213-7, 2011.
147. ROMERO, J. M.; BROUWERS, H. B.; LU, J.; DELGADO ALMANDOZ, J. E.; KELLY, H.; HEIT, J. et al. Prospective validation of the computed tomographic angiography spot sign score for intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 44, n. 11, p. 3097-102, Nov 2013.
148. ROSAND, J.; ECKMAN, M. H.; KNUDSEN, K. A.; SINGER, D. E.; GREENBERG, S. M. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. **Arch Intern Med**, v. 164, n. 8, p. 880-4, Apr 26 2004.
149. ROSAND, J.; MUZIKANSKY, A.; KUMAR, A.; WISCO, J. J.; SMITH, E. E.; BETENSKY, R. A. et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. **Ann Neurol**, v. 58, n. 3, p. 459-62, Sep 2005.
150. SACCO, S.; MARINI, C.; TONI, D.; OLIVIERI, L.; CAROLEI, A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. **Stroke**, v. 40, n. 2, p. 394-9, Feb 2009.
151. SACCO, S.; ORNELLO, R.; RIPA, P.; PISTOIA, F.; CAROLEI, A. Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis. **Stroke**, v. 44, n. 11, p. 3032-8, Nov 2013.
152. SAKAMOTO, Y.; KOGA, M.; YAMAGAMI, H.; OKUDA, S.; OKADA, Y.; KIMURA, K. et al. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and

clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. **Stroke**, v. 44, n. 7, p. 1846-51, Jul 2013.

153. SAMARASEKERA, N.; SMITH, C.; AL-SHAHI SALMAN, R. The association between cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 83, n. 3, p. 275-81, Mar 2012.

154. SARWAR, N.; GAO, P.; SESHASAI, S. R.; GOBIN, R.; KAPTOGE, S.; DI ANGELANTONIO, E. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. **Lancet**, v. 375, n. 9733, p. 2215-22, Jun 26 2010.

155. SEALY-JEFFERSON, S.; WING, J. J.; SANCHEZ, B. N.; BROWN, D. L.; MEURER, W. J.; SMITH, M. A. et al. Age- and ethnic-specific sex differences in stroke risk. **Gen Med**, v. 9, n. 2, p. 121-8, Apr 2012.

156. SEGAL, A. Z.; CHIU, R. I.; EGGLESTON-SEXTON, P. M.; BEISER, A.; GREENBERG, S. M. Low cholesterol as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage: A case-control study. **Neuroepidemiology**, v. 18, n. 4, p. 185-93, 1999.

157. SEIDEL, G.; KAPS, M.; DORNDORF, W. Transcranial color-coded duplex sonography of intracerebral hematomas in adults. **Stroke**, v. 24, n. 10, p. 1519-27, Oct 1993.

158. SEYFRIED, D. M.; HAN, Y.; YANG, D.; DING, J.; SHEN, L. H.; SAVANT-BHONSALE, S. et al. Localization of bone marrow stromal cells to the injury site after intracerebral hemorrhage in rats. **J Neurosurg**, v. 112, n. 2, p. 329-35, Feb 2010.

159. SHIMIZU, Y.; MAEDA, K.; IMANO, H.; OHIRA, T.; KITAMURA, A.; KIYAMA, M. et al. Chronic kidney disease and drinking status in relation to risks of stroke and its subtypes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). **Stroke**, v. 42, n. 9, p. 2531-7, Sep 2011.

160. SIDDIQUI, F. M.; BEKKER, S. V.; QURESHI, A. I. Neuroimaging of hemorrhage and vascular defects. **Neurotherapeutics**, v. 8, n. 1, p. 28-38, Jan 2011.
161. SINGER, O. C.; SITZER, M.; DU MESNIL DE ROCHEMONT, R.; NEUMANN-HAEFELIN, T. Practical limitations of acute stroke MRI due to patient-related problems. **Neurology**, v. 62, n. 10, p. 1848-9, May 25 2004.
162. SMAJLOVIC, D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. **Vasc Health Risk Manag**, v. 11, p. 157-64, 2015.
163. SOUSA-PEREIRA, S. R. D.; GARCIA, C. A. B.; CARVALHO, E.; TEIXEIRA, A. L. Acidente vascular encefálico em adultos jovens: análise de 44 casos. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 20, n. 4, p. 514-518, 2010.
164. SPECOGNA, A. V.; TURIN, T. C.; PATTEN, S. B.; HILL, M. D. Factors associated with early deterioration after spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 9, n. 5, p. e96743, 2014.
165. SRINIVASAN, A.; GOYAL, M.; AL AZRI, F.; LUM, C. State-of-the-art imaging of acute stroke. **Radiographics**, v. 26 Suppl 1, p. S75-95, Oct 2006.
166. STRBIAN, D.; KOVANEN, P. T.; KARJALAINEN-LINDSBERG, M. L.; TATLISUMAK, T.; LINDSBERG, P. J. An emerging role of mast cells in cerebral ischemia and hemorrhage. **Ann Med**, v. 41, n. 6, p. 438-50, 2009.
167. STURGEON, J. D.; FOLSOM, A. R.; LONGSTRETH, W. T., JR.; SHAHAR, E.; ROSAMOND, W. D.; CUSHMAN, M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. **Stroke**, v. 38, n. 10, p. 2718-25, Oct 2007.
168. TANAKA, T.; OKAMURA, T. Blood cholesterol level and risk of stroke in community-based or worksite cohort studies: a review of Japanese cohort studies in the past 20 years. **Keio J Med**, v. 61, n. 3, p. 79-88, 2012.

169. THRIFT, A. G.; MCNEIL, J. J.; FORBES, A.; DONNAN, G. A. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. Melbourne Risk Factor Study Group. **Hypertension**, v. 31, n. 6, p. 1223-9, Jun 1998.
170. VARONA, J. F.; GUERRA, J. M.; BERMEJO, F. Ictus en el adulto joven. **Medicina clínica**, v. 122, n. 2, p. 70-74, 2004.
171. VESPA, P. M.; O'PHELAN, K.; SHAH, M.; MIRABELLI, J.; STARKMAN, S.; KIDWELL, C. et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. **Neurology**, v. 60, n. 9, p. 1441-6, May 13 2003.
172. VISWANATHAN, A.; GREENBERG, S. M. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. **Ann Neurol**, v. 70, n. 6, p. 871-80, Dec 2011.
173. WALKER, D. A.; BRODERICK, D. F.; KOTSENAS, A. L.; RUBINO, F. A. Routine use of gradient-echo MRI to screen for cerebral amyloid angiopathy in elderly patients. **AJR Am J Roentgenol**, v. 182, n. 6, p. 1547-50, Jun 2004.
174. WANG, J. Preclinical and clinical research on inflammation after intracerebral hemorrhage. **Prog Neurobiol**, v. 92, n. 4, p. 463-77, Dec 2010.
175. WANG, X.; DONG, Y.; QI, X.; HUANG, C.; HOU, L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. **Stroke**, v. 44, n. 7, p. 1833-9, Jul 2013.
176. WESTOVER, A. N.; MCBRIDE, S.; HALEY, R. W. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. **Arch Gen Psychiatry**, v. 64, n. 4, p. 495-502, Apr 2007.
177. WINTERMARK, M.; FIEBACH, J. Imaging of brain parenchyma in stroke. **Handb Clin Neurol**, v. 94, p. 1011-9, 2009.

178. WONG, G. K.; SIU, D. Y.; ABRIGO, J. M.; POON, W. S.; TSANG, F. C.; ZHU, X. L. et al. Computed tomographic angiography and venography for young or nonhypertensive patients with acute spontaneous intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 42, n. 1, p. 211-3, Jan 2011.
179. WOO, D.; DEKA, R.; FALCONE, G. J.; FLAHERTY, M. L.; HAVERBUSCH, M.; MARTINI, S. R. et al. Apolipoprotein E, statins, and risk of intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 44, n. 11, p. 3013-7, Nov 2013.
180. WOO, K. M.; YANG, S. Y.; CHO, K. T. Seizures after spontaneous intracerebral hemorrhage. **J Korean Neurosurg Soc**, v. 52, n. 4, p. 312-9, Oct 2012.
181. WU, J.; HUA, Y.; KEEP, R. F.; NAKAMURA, T.; HOFF, J. T.; XI, G. Iron and iron-handling proteins in the brain after intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 34, n. 12, p. 2964-9, Dec 2003.
182. XU, B. N.; YABUKI, A.; MISHINA, H.; MIYAZAKI, M.; MAEDA, M.; ISHII, S. Pathophysiology of brain swelling after acute experimental brain compression and decompression. **Neurosurgery**, v. 32, n. 2, p. 289-96; discussion 296, Feb 1993.
183. YAMADA, M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts. **J Stroke**, v. 17, n. 1, p. 17-30, Jan 2015.
184. YAMADA, M.; ITOH, Y.; OTOMO, E.; HAYAKAWA, M.; MIYATAKE, T. Subarachnoid haemorrhage in the elderly: a necropsy study of the association with cerebral amyloid angiopathy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 56, n. 5, p. 543-7, May 1993.
185. YAMADA, M.; NAIKI, H. Cerebral amyloid angiopathy. **Prog Mol Biol Transl Sci**, v. 107, p. 41-78, 2012.
186. YANG, C.-D.; CHEN, Y.-W.; WU, H.-C. Meta-analysis of randomized studies of surgery for supratentorial intracerebral hemorrhage. **Formosan Journal of Surgery**, v. 47, n. 3, p. 90-98, 2014.

187. YANG, L.; KUPER, H.; SANDIN, S.; MARGOLIS, K. L.; CHEN, Z.; ADAMI, H. O. et al. Reproductive history, oral contraceptive use, and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke in a cohort study of middle-aged Swedish women. **Stroke**, v. 40, n. 4, p. 1050-8, Apr 2009.
188. YANG, T. M.; LIN, W. C.; CHANG, W. N.; HO, J. T.; WANG, H. C.; TSAI, N. W. et al. Predictors and outcome of seizures after spontaneous intracerebral hemorrhage. Clinical article. **J Neurosurg**, v. 111, n. 1, p. 87-93, Jul 2009.
189. YOON, D. Y.; CHANG, S. K.; CHOI, C. S.; KIM, W. K.; LEE, J. H. Multidetector row CT angiography in spontaneous lobar intracerebral hemorrhage: a prospective comparison with conventional angiography. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 30, n. 5, p. 962-7, May 2009.
190. ZAZULIA, A. R.; VIDEEN, T. O.; POWERS, W. J. Transient focal increase in perihematomal glucose metabolism after acute human intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 40, n. 5, p. 1638-43, May 2009.
191. ZHANG, Y.; TUOMILEHTO, J.; JOUSILAHTI, P.; WANG, Y.; ANTIKAINEN, R.; HU, G. Lifestyle factors on the risks of ischemic and hemorrhagic stroke. **Arch Intern Med**, v. 171, n. 20, p. 1811-8, Nov 14 2011.
192. ZHAO, X.; GROTTA, J.; GONZALES, N.; ARONOWSKI, J. Hematoma resolution as a therapeutic target: the role of microglia/macrophages. **Stroke**, v. 40, n. 3 Suppl, p. S92-4, Mar 2009.
193. ZHAO, X.; SUN, G.; ZHANG, J.; STRONG, R.; DASH, P. K.; KAN, Y. W. et al. Transcription factor Nrf2 protects the brain from damage produced by intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 38, n. 12, p. 3280-6, Dec 2007a.
194. ZHAO, X.; SUN, G.; ZHANG, J.; STRONG, R.; SONG, W.; GONZALES, N. et al. Hematoma resolution as a target for intracerebral hemorrhage treatment: role for peroxisome

proliferator-activated receptor gamma in microglia/macrophages. **Ann Neurol**, v. 61, n. 4, p. 352-62, Apr 2007b.

195. ZHU, X. L.; CHAN, M. S.; POON, W. S. Spontaneous intracranial hemorrhage: which patients need diagnostic cerebral angiography? A prospective study of 206 cases and review of the literature. **Stroke**, v. 28, n. 7, p. 1406-9, Jul 1997.

196. ZILKHA, A. Intraparenchymal fluid-blood level: a CT sign of recent intracerebral hemorrhage. **J Comput Assist Tomogr**, v. 7, n. 2, p. 301-5, Apr 1983.

197. ZIMMERMAN, R. D.; MALDJIAN, J. A.; BRUN, N. C.; HORVATH, B.; SKOLNICK, B. E. Radiologic estimation of hematoma volume in intracerebral hemorrhage trial by CT scan. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 27, n. 3, p. 666-70, Mar 2006.

II. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

GUIA DO AUTOR

O Jornal Brasileiro de Neurocirurgia é o órgão oficial da Academia Brasileira de Neurocirurgia e se propõe a publicar artigos sobre Neurocirurgia e todas as ciências afins. Os volumes são anuais e compostos por 4 publicações trimestrais. Assim, trabalhos inéditos, sob a forma de artigos originais, relatos de casos, artigos de revisão e notas breves, poderão ser aceitos, desde que não tenham sido enviados para publicação em outro periódico.

Preferencialmente os artigos devem ser redigidos em Inglês, com abstract em Inglês e resumo em Português ou Espanhol. Alternativamente, poderão ser redigidos em Português ou Espanhol, com respectivo resumo/resumen e um abstract em Inglês. Todos os artigos também deverão conter título em Inglês.

Todo e qualquer trabalho poderá receber modificações, para que se adapte à estrutura geral do Jornal.

Os artigos que não se enquadrarem às normas ou que não forem adequados às necessidades editoriais do Jornal serão retornados ao autor correspondente, para as devidas adaptações.

Ricardo Ramina, MD, PhD

Editor-Chefe

SUBMISSÃO DOS ARTIGOS

Somente serão aceitos artigos submetidos “on line” através da página <http://www.abnc.org.br> clicando-se no ícone "Envie seu Artigo". Inicialmente, é necessário que o autor se cadastre e utilize os dados de login que foram enviados para o seu e-mail, através do ícone: "Cadastre-se para enviar seu artigo".

Após o envio do artigo, o autor receberá um e-mail confirmando o recebimento. A seguir, o artigo passará pela nossa equipe de revisão para verificação de estrutura adequada às normas abaixo. Em caso de adaptações necessárias, o autor receberá e-mail com a solicitação para continuidade do processo.

Após atendimento ao check-list da equipe de revisão, será iniciado o processo para aceite do artigo.

Para submissão inicial do artigo deverá ser anexado à plataforma um único arquivo com o manuscrito em formato Word sob as extensões “.doc” ou “.docx” e contendo todas as figuras, tabelas, algoritmos ou gráficos.

Figuras: Após o aceite para publicação, serão solicitados os arquivos das figuras que deverão ser nomeados no formato “título do artigo_fig.1.jpeg”. Todas as fotos ou exames por imagem deverão ser enviadas posteriormente em arquivo com extensão JPEG, devidamente nomeadas (por exemplo, Microneurosurgery_Fig1.jpeg), com resolução 300 dpi.

Tabelas, algoritmos e gráficos: podem ser inseridos no arquivo do texto, podendo ser enviadas posteriormente em arquivo formato Power Point.

ACEITE DOS ARTIGOS

Os artigos serão aceitos após avaliação do Conselho Editorial e cumprimento das etapas de tramitação. Os artigos que não se enquadrarem às normas ou que não forem adequados às necessidades editoriais do Jornal serão retornados ao autor correspondente, para as adaptações necessárias.

Inicialmente, avalia-se o rigor às normas de preparação dos artigos, a citação dos registros nos Conselhos e Comitês e o potencial para publicação.

Quando aprovado nas etapas anteriores o artigo será encaminhado para análise por pares (peer review) e os avaliadores os classificarão da seguinte forma: aceite, rejeitado ou requer revisões, seja de forma ou de conteúdo. Os pareceres emitidos pelos avaliadores serão apreciados pelo Editor Científico, e posteriormente um parecer final será enviado ao autor correspondente.

ESTRUTURA DO ARTIGO

Página-Título: títulos do artigo em português/espanhol e inglês, nome completo do(s) autor(es) e da instituição a qual pertencem, seguidos de cidade e estado.

Resumo/Resumen (português/espanhol) e **Abstract** em inglês, com máximo de 200 palavras, transmitindo a ideia geral da publicação e estruturado (objetivo / objective, métodos / methods, resultados / results e conclusão / conclusion). Exceto em caso de artigo de Revisão e Notas Breves, que dispensam a estruturação.

Palavras-Chave/ Palavras-Clave e Key-words: após Resumo/Resumen e Abstract

Texto: fonte Arial ou Times New Roman 12, sem recuo de parágrafo e justificado em espaço duplo.

Referencias: normas Vancouver. Em ordem alfabética, com numeração sobrescrita e arábica, por exemplo 1,20. Comunicações pessoais e trabalhos em preparação poderão ser citados no texto, mas não constarão das referências.

EXEMPLOS DE REFERÊNCIAS

Fonte: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References

Artigos de periódicos

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 Jul 25;347(4):284-7.

Livros

Donald PJ, editor. *Surgery of the skull base*. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1998.

Breedlove GK, Schorfheide AM. *Adolescent pregnancy*. 2nd ed. Wieczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

Capítulos de livros

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Dissertações e teses

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Trabalhos apresentados em congressos, simpósios, encontros, seminários e outros

Petersen R, Grundman M, Thomas R, Thal L. Use of titanium mesh for reconstruction of large anterior cranial base defects; 2004 July; United States, Philadelphia; 2004.

Artigos em periódicos eletrônicos

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs.* 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

Textos em formato eletrônico

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas da saúde: assistência médico-sanitária. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acessado em: 5/2/2004.

RESPONSABILIDADE INTELECTUAL

Ao submeter o artigo ao *Jornal Brasileiro de Neurocirurgia* automaticamente os autores transferem direitos de cópia à publicadora do periódico e assumem a responsabilidade intelectual e legal pelos resultados e pelas considerações apresentados.

Conforme resolução CNS nº 196/1996, o autor deve mencionar a submissão e a aprovação do artigo ao Conselho Nacional de Saúde (CONEP-CNS) ou Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizado o trabalho.

No caso de ensaios clínicos, é obrigatória a citação do registro na Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE).

PUBLICAÇÃO DE FIGURAS

As figuras serão automaticamente publicadas em preto e branco.

Valores para Impressão de Foto Colorida

Quantidade	1	2	3	4	5 ou mais
Valor	R\$ 500,00	R\$ 900,00	R\$ 1.200,00	R\$ 1.400,00	R\$ 1.500,00

Em caso de interesse, favor colocar observação no manuscrito para entrarmos em contato passando dados do recolhimento da taxa.

AUTHOR'S GUIDE

The *Brazilian Journal of Neurosurgery (JBNC)* is the official journal of the Brazilian Academy of Neurosurgery (ABNC). The JBNC publishes scientific articles about Neurosurgery and related areas. Each volume is annual, with 4 quarterly publications. Unpublished papers, either as originals, case reports, reviews or brief notes should be accepted.

Papers should be in English, with Abstract / Key-words in English. If written in other language (Portuguese or Spanish), it should be provided a translated title, a Resumo/Resumen and Palavras-Chave/Palavras-Clave. All papers must have a title in English.

Every paper can be changed to be conformed to the general structure of the Journal.

Submitted manuscripts that do not fulfill Author's Guide checklist or the editorials purposes of this Journal will be returned to the corresponding author for revising and adapting it.

Ricardo Ramina, MD, PhD

Editor-in-chief

MANUSCRIPT SUBMISSION

Only online submissions will be accepted (<http://www.abnc.org.br>). Click on the icon "Envie seu artigo/Submit manuscript". If you are not already enrolled on the system, please click on the icon "Cadastre-se para enviar seu artigo/Create an account".

After uploading the file, an auto-reply will be sent to the registered author's e-mail. Afterwards, the manuscript will be submitted to a first revision of the check-list, and manuscript structure according to the Author's Guide. The author will receive an e-mail in case of any necessary change before being submitted to a peer review by experts of the Editorial Board.

Steps of manuscript submission and peer-review process:

1. Online manuscript submission
2. First checklist review to initiate peer-review process
3. Editor-in-chief assigns reviewer
4. Reviewer classifies the paper as accepted, rejected or author query (structure or contents)
5. Reviewer sends appreciations to the editor

SUBMISSION

A single Windows Word file '.doc' or '.docx' with all figures, tables, algorithms or graphics embedded.

Figures: only after the paper is accepted, the author will receive an email asking for the files .jpeg with high resolution (300 dpi) named as manuscript 'title_fig1.jpeg', for example.

Tables, algorithms and graphics can be embedded in the text file or be sent afterwards as a PowerPoint file.

Papers will be accepted after the Editorial Board evaluation, and all the appraisal steps be followed. At first, it will undergo a vigorous review of the paper structure, the Committees' approval, and potential of publication.

STRUCTURE

Title-page: titles in English and Portuguese or Spanish; all authors' names; Academic Degrees and current positions; affiliations; corresponding author with email address.

Abstract and Resumo/Resumen

Key-words and Palavras-Chave/Palabras-Clave

Text: font Arial or Times New Roman 12, justified, double-spaced

References: Vancouver system. Alphabetical order, Superscript, and Arabic numbered. Personal communications should only be mentioned in the text, but not in the references.

References examples can be found in International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals - Sample References:

http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

INTELLECTUAL RESPONSABILITY

By submitting the paper to JBNC, in advance the authors agree that copyright and permissions are transferred automatically to the publisher of the periodical, and they assume intellectual and legal responsibility for the results and comments presented.

According to the resolution of Conselho Nacional de Saúde CNS nr. 196/1996, the authors should mention the submission and approval from CONEP-CNS or Research Ethics Committees from the institution where the research was conducted.

Clinical trials must be enrolled at World Health Organization (WHO) and International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

III. ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICO EM ADULTOS JOVENS

HEMORRHAGIC STROKE IN YOUNG ADULTS

Autores: Victor de Oliveira Sousa Guimarães¹, Carlos Umberto Pereira²

1. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Aracaju-Sergipe
2. Professor Doutor do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe.
Professor Assistente do Departamento de Medicina da Universidade Tiradentes.
Neurocirurgião do Serviço de Neurocirurgia do HUSE. Chefe da Residência em Neurocirurgia da Fundação Beneficência Hospital de Cirurgia. Aracaju – Sergipe.

Endereço do autor:

Victor de Oliveira Sousa Guimarães

Av. Beira Mar, nº 1936. Cond. Mansão Luis Cunha, ap. 401

Bairro Jardins, Aracaju-SE, Brasil

Telefone: (79) 9906-8206

E-mail: victorosg@gmail.com

RESUMO

Objetivo: O acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH) é de grande relevância à saúde pública devido às suas altas taxas de mortalidade e incapacidade. Apesar de incomum, nos últimos anos houve uma tendência ao aumento na sua incidência entre os adultos jovens. Esse estudo procura identificar as características epidemiológicas dos adultos jovens acometidos por AVCH. **Métodos:** Foram analisados 49 pacientes com idade entre 20 e 45 anos e diagnóstico de AVCH. **Resultados:** Foram 37 (75,5%) do sexo masculino e 12 (24,5%) do sexo feminino, com idade média de 39,5 anos. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi o fator de risco mais prevalente (55,1%), seguido de etilismo (12,2%), diabetes mellitus (8,1%), cefaleia enxaquecosa (8,1%), AVC prévio (6,1%), doença renal crônica (6,1%) e trombofilia (2,0%). O AVCH foi secundário a malformações arteriovenosas em 10,2% e ao uso de drogas simpaticomiméticas em 8,1%. A região lobar (46,9%) foi a mais acometida. A taxa de mortalidade foi de 49%. **Conclusões:** O subdiagnóstico e o baixo controle da HAS no Brasil devem destacá-lo como principal fator de risco. O aumento no consumo de drogas simpaticomiméticas também eleva sua importância. São necessárias medidas de saúde pública para a prevenção do AVCH entre os jovens.

Palavras chave

Acidente vascular hemorrágico, adultos jovens, hemorragia intracerebral, fatores de risco, hipertensão arterial sistêmica, drogas simpaticomiméticas, prevenção.

ABSTRACT

Objective: The hemorrhagic stroke (HS) is of great importance for young adults due to its high rates of mortality and disability. Although uncommon, in recent years there has been a tendency to increase in incidence among young adults. This study seeks to identify the epidemiological characteristics of young adults affected by HS. **Methods:** We analyzed 49 patients aged between 20 and 45 years and diagnosed with HS. **Results:** By sex, there were 37 (75.5%) males

and 12 (24.5%) female, mean age of 39.5 years. Systemic arterial hypertension (SAH) was the most prevalent risk factor (55.1%), followed by alcohol consumption (12.2%), diabetes mellitus (8.1%), migraine (8.1%), previous stroke (6.1%), chronic kidney disease (6.1%) and thrombophilia (2.0%). The hemorrhagic stroke secondary to arteriovenous malformations was 10.2% and the use of sympathomimetic drugs was 8.1%. The lobar region (46.9%) was the most affected. The mortality rate was 49%. **Conclusions:** The under-diagnosis and under control of hypertension in Brazil should highlight it as the primary risk factor. The increase in consumption of sympathomimetic drugs also rises its importance. Public health measures are necessary for the prevention of hemorrhagic stroke among young people.

Key words

Hemorrhagic stroke, young adults, intracerebral hemorrhage, risk factors, hypertension, sympathomimetic drugs, prevention.

INTRODUÇÃO

O Acidente vascular cerebral (AVC) foi responsável pela segunda maior causa de morte¹² e a terceira principal causa de incapacidade por anos de vida perdidos¹⁵ nas últimas duas décadas. A incidência de AVC na população mais jovem é considerada baixa, no entanto, é maior do que a de outras doenças neurológicas incapacitantes¹⁴, além de ser observada uma tendência ao aumento na sua incidência em indivíduos entre 20 e 45 anos de idade^{3,9}. O acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH) intraparenquimatoso, também chamado de hemorragia intracerebral (HIC), corresponde a cerca de 5% a 15% do total de casos de AVC⁹, mas nos adultos jovens essa proporção se eleva, entre 21 a 78% dos casos, devido a uma menor prevalência de doença aterosclerótica, principal fator de risco para AVC isquêmico, e a uma maior ocorrência de HIC secundária a malformações arteriovenosas (MAV) e ao uso de drogas simpaticomiméticas^{6,14}.

A HIC tem maior incidência na etnia afro-americana²⁰ e no gênero masculino, na proporção de 2:1 a 3:1 feminino, porém esta relação se inverte em idades mais avançadas^{4, 23}. Dentre os fatores de risco, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o mais prevalente, seguido pelo etilismo e pelo tabagismo⁶. Além disso, os pacientes mais jovens têm fatores de risco especiais inerentes a elementos genéticos e ambientais, tais como anormalidades cardíacas, trombofilia, enxaqueca e uso de drogas ilícitas¹⁴. As localizações mais comuns da HIC são: lobos cerebrais (35-40%), gânglios da base (30-35%), tálamo (5-10%), cerebelo (3-8%), ventrículos (1-2%), tronco cerebral (1-1,5%) e múltipla (10-12%)^{8, 21}.

O estudo do AVCH em adultos jovens entre 20 e 45 anos é importante na compreensão da sua fisiopatologia e no auxílio à sua detecção precoce, contribuindo para a elaboração de estratégias de saúde pública voltadas à detecção e controle dos fatores de risco, bem como a inclusão de estudos de rastreamento em indivíduos susceptíveis^{6, 9, 14}.

O objetivo deste trabalho foi identificar as características epidemiológicas dos pacientes com diagnóstico de AVCH, incluindo fatores de risco, quadro clínico na admissão, localização do hematoma e prognóstico precoce.

PACIENTES E MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo, descritivo e transversal, baseado na análise de 49 pacientes admitidos no serviço de urgência do Hospital de Urgências de Sergipe (HUSE), Brasil, no período entre julho de 2012 e abril de 2015. Foram selecionados os pacientes com idade entre 20 e 45 anos e diagnóstico de AVCH confirmado através de exame neurológico compatível com exame de neuroimagem por tomografia computadorizada. Os dados foram obtidos através da análise dos prontuários dos pacientes. Foram excluídos os pacientes com HIC secundária a traumatismo cranioencefálico prévio, aneurisma cerebral, AVC isquêmico com transformação hemorrágica e neoplasias primária ou secundária, além daqueles com idade superior a 45 anos e inferior a 20 anos.

Foram coletados dados relativos à idade, sexo, quadro clínico na admissão, fatores de risco associados, região cerebral acometida e prognóstico em 30 dias. Na admissão, foram estudados: Escala de Coma de Glasgow, afasia, paresia ou parestesia, cefaleia, náuseas ou vômitos, pico hipertensivo (considerado com PA > 160x100 mmHg), crise convulsiva, midríase arreativa ou anisocoria, rigidez nuchal e hipertermia (temperatura axilar > 37,8). Entre os fatores de risco pesquisados: histórico de AVC prévio, HAS, etilismo, tabagismo, diabetes mellitus, doença renal crônica, cefaleia recorrente e trombofilia. As regiões acometidas pela HIC foram divididas em supratentorial (lobos parietal, temporal, frontal e occipital, tálamo e putame) e infratentorial (cerebelo e tronco encefálico), incluindo a presença ou não de hemorragia intraventricular. O prognóstico em 30 dias foi dividido em óbito ou alta, com ou sem sequelas.

RESULTADOS

Foram analisados 49 pacientes, sendo 37 do sexo masculino (75,5%) e 12 do sexo feminino (24,5%), com idades entre 20 e 45 anos (média de 39,5 anos) (TABELA 1). Os principais sinais e sintomas presentes na admissão foram paresia/parestesia (49,0%), cefaleia (30,6%), crise convulsiva (22,4%), náuseas/vômitos (20,4%), afasia (18,4%), midríase/anisocoria (10,2%), rigidez nuchal (6,1%) e hipertermia (6,1%) (TABELA 2). A pontuação na escala de coma de Glasgow (ECGI) foi de 13 a 15 em 32,6% dos pacientes, de 9 a 12 em 28,6% e de 3 a 8 em 38,8% (TABELA 2).

Entre os fatores de risco identificados, houve predominância da HAS (55,1%), seguida por etilismo (6,1%), diabetes mellitus (8,1%), cefaleia enxaquecosa (8,1%), AVC prévio (6,1%), doença renal crônica (6,1%) e trombofilia (2,0%) (TABELA 3).

Ainda foram observados casos de HIC secundários a MAV (10,2%), uso de simpaticomiméticos (8,1%), coagulopatia por leucemia (4,0%), eclâmpsia (2,0%) e trombose de seio venoso (2,0%).

A localização supratentorial ocorreu em 87,7% dos casos, sendo 46,9% na região lobar (46,9%), 38,8% talâmica, 32,6% intraventricular, 26,5% putaminal, 10,2% no tronco encefálico e 2,0% cerebelar (TABELA 4).

Quanto ao prognóstico em 30 dias, 24 pacientes (49,0%) foram a óbito e 25 (51%) obtiveram alta. Dos pacientes que receberam alta, 13 casos (52,0%) não manifestavam sequelas.

DISCUSSÃO

Nos adultos jovens, a fisiopatologia e a etiologia do AVCH são diferentes dos pacientes mais idosos e o conhecimento adquirido a partir de pesquisa nem sempre pode ser aplicado, já que em geral foi obtido na população mais idosa²⁴.

Foi observada uma relação de incidência entre os sexos de 75,5% em homens para 24,5% em mulheres, o que está de acordo com outros autores^{4, 23}. Em relação à idade, foi encontrada uma média de 39,5 anos, o que evidencia que mesmo entre essa faixa etária, há uma predição para maior ocorrência de episódios de AVCH próximos às idades mais avançadas^{5-7, 10}.

Quanto ao quadro clínico, houve uma maior incidência de crises convulsivas, em 22,4% dos casos, quando em idade geral varia entre 2,8% a 18,7% dos pacientes²⁸, o que pode ser explicado por uma maior ocorrência de HIC de localização lobar entre os adultos jovens^{16, 19}. Em relação a localização cerebral, houve concordância com outros estudos na literatura^{6, 11, 22, 25}, com exceção para o alto número de hemorragias localizadas no tronco encefálico (10,2%), que ocorre com maior frequência quando associada à HAS¹⁴ e ao uso de drogas simpaticomiméticas⁶.

Dentre os fatores de risco, a HAS foi o mais frequente 27 casos (55,1%). Essa prevalência foi maior do que nos demais estudos, que variam entre 11% a 30%^{2, 6, 10, 11, 22, 25}. Isso talvez possa ser explicado pela sua alta prevalência no Brasil, associada à grande parcela de hipertensos que não são diagnosticados nem tratados adequadamente^{17, 18}. Importante

ressaltar que apesar do tabagismo constituir um dos principais fatores de risco para AVCH^{1, 22}, em nosso trabalho ele não foi encontrado. Isso pode estar associado à queda no consumo de tabaco no Brasil evidenciada nos últimos anos¹³ ou à falta de busca ativa pela história de tabagismo, durante o atendimento de urgência.

Entre as causas de AVCH secundário, foi encontrado MAV em 10,2% dos casos e uso de drogas simpaticomiméticas em 8,1%. A primeira ocorreu numa proporção menor do que o esperado^{2, 6, 11, 22, 25}, talvez pelo aumento na incidência de HIC hipertensiva. Apesar disso, a segunda ocorreu com proporção levemente superior ao encontrado nos demais estudos^{11, 22, 25}, o que pode evidenciar um aumento mundial no consumo delas entre os adultos jovens²⁷.

A literatura descreve que o AVCH nessa faixa etária apresenta uma mortalidade que varia entre 8% e 27% dos casos^{2, 11, 22}, em nosso trabalho a mortalidade foi acima dos encontrados na literatura (49,0%). Maiores taxas de mortalidade são encontradas nos casos de HIC relacionados a HAS²², que foram predominantes no nosso estudo. Outro fator que pode contribuir para a alta mortalidade observada foi a maior ocorrência de hemorragia localizada no tronco encefálico (10,2%), que apresenta pior prognóstico²². A qualidade da assistência prestada pelo hospital e o viés pela alta gravidade dos pacientes que são transferidos para este serviço também podem estar relacionados. Sendo assim, estudos mais aprofundados são necessários para melhor elucidar as causas dessa alta taxa de mortalidade encontrada.

Entre os pacientes que sobreviveram, 52,0% não apresentaram sequelas. Segundo achados de outros autores, os pacientes adultos jovens apresentam melhor recuperação após o quadro agudo, em relação aos mais idosos^{6, 26}.

CONCLUSÃO

Mesmo em pacientes jovens, a alta prevalência de HAS como fator de risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares é capaz de impactar no aumento da incidência de um evento incomum como o AVCH nessa faixa etária, portanto, o controle da pressão arterial não

pode ser negligenciado. Outro fator de alarme para saúde pública é o aumento de casos relacionados ao uso de drogas simpaticomiméticas com potencial de abuso entre os jovens. O impacto socioeconômico em relação à alta morbimortalidade relacionada ao AVCH indica a importância de se adotar estratégias para a sua prevenção primária.

ANEXOS

Tabela 1: Características dos adultos jovens com AVCH

IDADE MÉDIA	39,5 (20 – 45 anos)
SEXO MASCULINO	37 (75,5%)

Tabela 2: Quadro clínico da admissão de adultos jovens com AVCH

Quadro Clínico na admissão	Nº	DE	%
PACIENTES			
Escala de coma de Glasgow			
(ECGI)			
ECGI de 13 a 15	16		32,6
ECGI de 9 a 12	14		28,6
ECGI de 3 a 8	19		38,8
Paresia/ parestesia	24		49,0
Cefaleia	15		30,6
Crise convulsiva	11		22,4
Náuseas/vômitos	10		20,4
Afasia	9		18,4
Midríase/anisocoria	5		10,2
Rigidez nuchal	3		6,1
Hipertermia	3		6,1

Tabela 3: Fatores de risco identificados em adultos jovens com AVCH

Fatores de Risco	Nº DE PACIENTES	%
HAS	27	55,1
Etilismo	6	12,2
Diabetes mellitus	4	8,1
Cefaleia enxaquecosa	4	8,1
AVC prévio	3	6,1
Doença renal crônica	3	6,1
Trombofilia	1	2,0
Tabagismo	0	0,0

Tabela 4: Localização cerebral acometida pelo AVCH em adultos jovens

LOCALIZAÇÃO	Nº	DE	%
	PACIENTES		
Lobar	23		46,9
Temporal	9		18,3
Parietal	7		14,3
Frontal	6		12,2
Occiptal	1		2,0
Tálamo	19		38,8
Intraventricular	16		32,6
Putame	13		26,5
Tronco encefálico	5		10,2
Cerebelo	1		2,0

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):2060-5.
2. Awada A, Daif A, Obeid T, Al Rajeh S. Nontraumatic cerebral hemorrhage in the young: a study of 107 cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1998 May-Jun;7(3):200-4.
3. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014 Jan 18;383(9913):245-54.
4. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003 Jan;2(1):43-53.
5. Gautier JC, Pradat-Diehl P, Loron P, Lechat P, Lascault G, Juillard JB, et al. Accidents vasculaires cerebraux des sujets jeunes. Une etude de 133 patients ages de 9 a 45 ans. *Rev Neurol (Paris)*. 1989;145(6-7):437-42.
6. Go GO, Park H, Lee CH, Hwang SH, Han JW, Park IS. The outcomes of spontaneous intracerebral hemorrhage in young adults - a clinical study. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2013 Sep;15(3):214-20.
7. Hamedani AG, Wells CK, Brass LM, Kernan WN, Viscoli CM, Maraire JN, et al. A quality-of-life instrument for young hemorrhagic stroke patients. *Stroke*. 2001 Mar;32(3):687-95.
8. Hu YZ, Wang JW, Luo BY. Epidemiological and clinical characteristics of 266 cases of intracerebral hemorrhage in Hangzhou, China. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2013 Jun;14(6):496-504.
9. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012 Oct 23;79(17):1781-7.
10. Koivunen RJ, Haapaniemi E, Satopaa J, Niemela M, Tatlisumak T, Putaala J. Medical acute complications of intracerebral hemorrhage in young adults. *Stroke Res Treat*. 2015;2015:357696.
11. Lin CL, Howng SL. Nontraumatic intracerebral hemorrhage in young adult. *Kaohsiung J Med Sci*. 1997 Apr;13(4):237-42.
12. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128.
13. Malta DC, Oliveira TP, Luz M, Stopa SR, da Silva Junior JB, dos Reis AAC. tendências de indicadores de tabagismo nas capitais brasileiras, 2006 a 2013. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2015;20(3):631-40.

14. Marini C, Russo T, Felzani G. Incidence of stroke in young adults: a review. *Stroke Res Treat.* 2010;2011:535672.
15. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 Dec 15;380(9859):2197-223.
16. Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti G. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia.* 2002 Oct;43(10):1175-80.
17. Passos VMdA, Assis TD, Barreto SM. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. *Epidemiologia e serviços de Saúde.* 2006;15(1):35-45.
18. Pinho NdA, Pierin AMG. O controle da hipertensão arterial em publicações brasileiras. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2013;101:e65-e73.
19. Qian C, Lopponen P, Tetri S, Huhtakangas J, Juvela S, Turtiainen HM, et al. Immediate, early and late seizures after primary intracerebral hemorrhage. *Epilepsy Res.* 2014 May;108(4):732-9.
20. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB. Racial differences in the incidence of intracerebral hemorrhage: effects of blood pressure and education. *Neurology.* 1999 May 12;52(8):1617-21.
21. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001 May 10;344(19):1450-60.
22. Ruiz-Sandoval JL, Cantu C, Barinagarrementeria F. Intracerebral hemorrhage in young people: analysis of risk factors, location, causes, and prognosis. *Stroke.* 1999 Mar;30(3):537-41.
23. Sealy-Jefferson S, Wing JJ, Sanchez BN, Brown DL, Meurer WJ, Smith MA, et al. Age- and ethnic-specific sex differences in stroke risk. *Gend Med.* 2012 Apr;9(2):121-8.
24. Smajlovic D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:157-64.
25. Toffol GJ, Biller J, Adams HP, Jr. Nontraumatic intracerebral hemorrhage in young adults. *Arch Neurol.* 1987 May;44(5):483-5.
26. Varona JF, Guerra JM, Bermejo F. Ictus en el adulto joven. *Medicina clínica.* 2004;122(2):70-4.
27. Westover AN, McBride S, Haley RW. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Apr;64(4):495-502.
28. Woo KM, Yang SY, Cho KT. Seizures after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc.* 2012 Oct;52(4):312-9.