

# Terapia endovascular no vasoespasma cerebral secundário à hemorragia subaracnóidea

Saulo Araújo Teixeira<sup>1</sup>, Eberval Gadelha Figueiredo<sup>2</sup>, Jose Guilherme Mendes Pereira Caldas<sup>3</sup>, Daniella Brito Rodrigues<sup>4</sup>, Maria Luana Carvalho Viegas<sup>4</sup>, Manoel Jacobsen Teixeira<sup>5</sup>

Universidade Federal do Ceará, Barbalha, CE, Brasil; Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

## RESUMO

O vasoespasma cerebral é uma complicação relativamente frequente após episódios de hemorragia subaracnóidea de etiologia aneurismática. É responsável pela mortalidade de aproximadamente 30% dos pacientes e por sequelas neurológicas em 50% dos sobreviventes. Revisão de literatura realizada em julho de 2012. Foram pesquisadas as bases de dados PubMed e BVS e selecionados 37 artigos em português e inglês. A terapia do triplo H, largamente utilizada, diminui complicações isquêmicas, mas pode piorar comorbidades. A nimodipina ainda é a única droga que melhora comprovadamente o prognóstico do paciente. O tratamento endovascular pode ser baseado em angioplastia por balão, que dilata mecanicamente os vasos estreitados, ou em administração intra-arterial de agentes vasodilatadores, como a papaverina. Angioplastia profilática em determinados segmentos arteriais pode reduzir em até 10,4% as complicações isquêmicas. A angioplastia terapêutica tem melhores resultados quando realizada nas duas primeiras horas após a instalação do vasoespasma sintomático. A papaverina induz melhora angiográfica em até 66% dos pacientes, mas pode estar relacionada à neurotoxicidade. A terapia endovascular parece ter resultados muito positivos para o tratamento do vasoespasma cerebral. Pela falta de evidências, no entanto, deve ainda ser reservada para pacientes refratários ao tratamento clínico ou com complicações que o impeçam.

## PALAVRAS-CHAVE

Vasoespasma intracraniano, hemorragia subaracnóidea, angioplastia, endovascular, intra-arterial.

## ABSTRACT

### **Endovascular therapy for the cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage**

Cerebral vasospasm is a relatively frequent complication after aneurysmal subarachnoid hemorrhages. It leads to a 30% mortality rate of patients who survived the hemorrhage and the development of neurologic deficits for 50% of the remaining. This is a literature review performed in July, 2012. Two databases were surveyed: PubMed and VHL. Thirty-seven articles in English and Portuguese were selected. "Triple-H" therapy, widely employed, reduces ischemic complications, but can deteriorate patient's comorbidities. Nimodipine still the only certified drug for the treatment of vasospasm. Endovascular treatment can be performed through percutaneous transluminal balloon angioplasty (TBA), which enlarges vessels mechanically, or intra-arterial administration of vasodilating agents, such as papaverine. Prophylactic angioplasty in selected arterial segments can reduce ischemic complications in until 10.4%. Therapeutic angioplasty presents better outcome when performed in the first two hours after the development of symptomatic vasospasm. Papaverine induces angiographic improvement in 66% of patients, but can be related with neurotoxicity. Endovascular therapy seems to present very positive results for the treatment of cerebral vasospasm. However, due to the lack of evidences, it should be reserved for when clinical treatment fails or cannot be performed.

## KEYWORDS

Intracranial vasospasm, subarachnoid hemorrhage, angioplasty, endovascular, intra-arterial.

- 1 Interno da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC), Barbalha, CE, Brasil.
- 2 Supervisor da Divisão de Clínica Neurocirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.
- 3 Chefe do Serviço de Radiologia Vascular e Intervencionista do Hospital das Clínicas, USP, SP, Brasil.
- 4 Aluna da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil.
- 5 Professor titular da disciplina de Neurocirurgia da FMUSP, São Paulo, SP, Brasil.

## Introdução

O vasoespasmo cerebral é uma complicação relativamente frequente após episódios de hemorragia subaracnóideia de etiologia aneurismática. O termo “vasoespasmo” normalmente se refere à combinação de déficits neurológicos de instalação tardia após hemorragia subaracnóideia e estreitamento dos vasos cerebrais documentado por angiografia ou outros métodos.<sup>1</sup> Constitui importante fator para o prognóstico do paciente. Esse fenômeno vasomotor é considerado a segunda causa mais frequente de morte e incapacidade entre pacientes após hemorragias subaracnóideas, atrás apenas do ressangramento do aneurisma.<sup>2</sup>

Embora sua patogênese não esteja ainda completamente esclarecida, a contração das células musculares lisas que caracteriza o vasoespasmo resulta da interação de múltiplos fatores, como inflamação e morte celular até alterações fenotípicas da musculatura lisa das artérias.<sup>3</sup>

Provavelmente, há algum grau de estreitamento vascular em todos os pacientes com hemorragia subaracnóideia, que pode ou não ter reflexos clínicos. A incidência de vasoespasmo sintomático, segundo uma série de 1.000 casos publicada em 1994, é de 32,5% e o tempo médio de instalação é de 7,7 dias após o ictus.<sup>4</sup> Quando observado o critério angiográfico, essa incidência varia de 40% a 70%, a depender da série.<sup>4,5</sup> Tipicamente, o vasoespasmo acontece entre o 3º e o 14º dia após o evento hemorrágico.<sup>6</sup>

Clinicamente, o vasoespasmo pode se manifestar por meio de um quadro de confusão mental de instalação insidiosa, que pode progredir para déficits neurológicos focais, infartos, coma e morte, a depender do grau de estreitamento e dos vasos acometidos.<sup>7,8</sup> Parece haver relação entre as comorbidades do paciente e a instalação do vasoespasmo sintomático, já que pacientes previamente diagnosticados com hipertensão arterial, *diabetes mellitus* ou ambas as doenças correspondem a 75% dos casos de vasoespasmo sintomático.<sup>9</sup>

O diagnóstico é dado pela associação do quadro clínico e exames de imagem, como angiografia convencional, ultrassonografia com Doppler, tomografia por emissão de pósitrons, tomografia computadorizada de perfusão, SPECT, entre outros.<sup>1,10</sup> O diagnóstico por meio de Doppler transcraniano pode anteceder a instalação dos sintomas em até um terço dos pacientes, e a tomografia de perfusão é capaz de demonstrar áreas de infarto subclínico, que se mantêm por meio da autorregulação.<sup>11</sup>

Relatos associam a ocorrência do vasoespasmo a mortalidade de 30% e déficits neurológicos permanentes em aproximadamente 50% dos pacientes que sobrevivem a tal evento, relacionados às lesões no tecido nervoso provocadas pela isquemia.<sup>9,12</sup>

Neste artigo, objetivamos revisar alguns aspectos presentes na literatura sobre o tratamento endovascular do vasoespasmo cerebral secundário à hemorragia subaracnóideia em suas duas principais vertentes: a angioplastia transluminal por balão e a injeção intra-arterial de fármacos vasodilatadores.

## Métodos

Este artigo resulta de uma revisão bibliográfica realizada em julho de 2012. Foram pesquisadas as bases de dados PubMed (*National Institutes of Health*) e BVS (Organização Panamericana de Saúde), usando-se as expressões “vasoespasmo”, “hemorragia subaracnóideia”, “endovascular”, “intra-arterial”, “angioplastia” e seus termos correspondentes em língua inglesa. Foram selecionados 37 artigos em duas línguas (português e inglês), englobando relatos de casos, séries de casos, ensaios prospectivos e retrospectivos e artigos de revisão publicados em periódicos especializados sobre o tema, posteriormente revisados.

## Resultados e discussão

O principal objetivo do tratamento do vasoespasmo é prevenir ou amenizar o vasoespasmo sintomático.<sup>13</sup> A “terapia do triplo H” (hipertensão, hipervolemia e hemodiluição) previne e trata complicações isquêmicas do vasoespasmo, mas relaciona-se a complicações como insuficiência cardíaca, edema cerebral e desequilíbrio hidroeletrólítico, além de aumentar a chance de ressangramento de aneurismas não tratados.<sup>14</sup>

A nimodipina, um bloqueador de canal de cálcio com seletividade cerebral, é a única droga que comprovadamente melhora o prognóstico do paciente, reduzindo em até 86% o vasoespasmo.<sup>15</sup> Sua ação, entretanto, parece ter mais relação com efeito neuroprotetor dos bloqueadores de canal de cálcio do que com sua ação sobre a musculatura lisa dos vasos.<sup>16</sup> Outras drogas têm demonstrado em estudos, alguns não controlados, potencial melhora no prognóstico desses pacientes, como sulfato de magnésio,<sup>17</sup> verapamil,<sup>18</sup> nicardipina,<sup>19</sup> estatinas,<sup>20</sup> milrinona,<sup>21</sup> fasudil<sup>22</sup> e sildenafil.<sup>23</sup> Terapias baseadas em aspectos mecânicos, como drenagem de liquor ou fenestração da *lamina terminalis*, têm sido descritas, mas ainda não são consensuais.<sup>24</sup>

O tratamento endovascular do vasoespasmo cerebral baseia-se em dilatação mecânica dos vasos acometidos por meio de angioplastia por balão ou infusão

intra-arterial de agentes vasodilatadores.<sup>25</sup> A literatura, até agora, defende o uso desses métodos apenas para pacientes que vierem a apresentar falha terapêutica com as opções conservadoras ou que, por patologias de base, como insuficiência cardíaca ou distúrbios hidroeletrólíticos, por exemplo, estejam impedidos de seguir as diretrizes clínicas.<sup>26</sup>

A opção de angioplastia percutânea para o manejo do vasoespasmó pós-hemorragia foi descrita pela primeira vez em 1984, por Zubkov *et al.*<sup>27</sup> Em uma publicação de 1989, Newell *et al.*<sup>28</sup> demonstraram a viabilidade, a segurança e a eficácia do método quando avaliado por angiografia de controle, principalmente para vasos proximais de médio calibre. Para artérias distais, não alcançáveis pela angioplastia, tem sido utilizada a infusão intraluminal de agentes vasodilatadores superseletivos e diversos agentes farmacológicos.

As atuais diretrizes da *American Heart Association* para o manejo de vasoespasmó pós-hemorragia subaracnóidea preveem o uso de terapia endovascular após ou simultaneamente a “terapia do triplo H”. As evidências clínicas e angiográficas da eficácia da angioplastia têm feito diversos serviços especializados incluírem-na como parte dos seus protocolos. No entanto, até 2011, as principais companhias de seguro médico nos Estados Unidos ainda não permitiam o reembolso desse tipo de procedimento, por considerá-lo experimental.<sup>29</sup>

Pacientes submetidos à angioplastia profilática tiveram redução de 10,4% na instalação de déficit neurológico isquêmico tardio e um menor número necessitou de angioplastia terapêutica, em comparação a pacientes com tratamento clínico, segundo estudo de 2002. O grupo que recebia interferência era submetido à angioplastia transluminal por balão 96 horas após o sangramento, tendo como alvo os segmentos A1 da artéria cerebral anterior, bilateralmente, M1 da artéria cerebral média, P1 da artéria cerebral posterior, artéria basilar e a parte intradural da artéria vertebral dominante. Ao longo do estudo, os segmentos A1 e P1 foram excluídos do protocolo por causa do extenso número de complicações associadas.<sup>30</sup>

Uma série de casos de 2009 demonstrou sucesso no tratamento com angioplastia por balão de 42 segmentos arteriais, incluindo carótida interna, segmentos A1 a A3 de artéria cerebral anterior, M1 a M3 de artéria cerebral média e artérias vertebral e basilar. Não foram observadas ectasias, rupturas ou complicações tromboembólicas, demonstrando a eficácia do método.<sup>31</sup>

Com relação ao tempo de realização da angioplastia terapêutica, quando realizada até 2 horas após a instalação do vasoespasmó sintomático, o paciente tende a apresentar melhora clínica significativamente melhor que quando realizada em um período mais longo após a deterioração neurológica.<sup>32</sup>

Para um estudo retrospectivo norte-americano que avaliou 146 pacientes de 2002 a 2008, comparando-os quanto à realização ou não de angioplastia terapêutica no vasoespasmó, não há tendência significativa de redução de mortalidade ou déficits neurológicos severos, considerando-se os mesmos períodos de permanência hospitalar e o seguimento de um ano em cada caso.<sup>33</sup>

A papaverina é um alcaloide que induz vasodilatação por meio de interação direta com as células musculares lisas.<sup>34</sup> É possível observar melhora angiográfica em 66% e melhora clínica em 33% dos pacientes com vasoespasmó submetidos à administração intra-arterial dessa substância, nas regiões em que o estreitamento estava presente.<sup>35</sup> Paradoxalmente, há uma série que aponta piora neurológica, atribuída a uma suposta neurotoxicidade da papaverina.<sup>18</sup> O verapamil e a nicardipina, bloqueadores de canal de cálcio como a nimodipina, também têm obtido efeitos positivos, mas ainda não há estudos consistentes a respeito.<sup>19,36</sup> Outra questão a respeito do uso intra-arterial, intraventricular ou intratecal de agentes vasodilatadores no vasoespasmó é que a falta de dados consolidados torna a modulação da dose utilizada um desafio para o profissional.

Os estudos que avaliam a angioplastia transluminal por balão – a maioria séries retrospectivas – demonstram melhora importante no fluxo sanguíneo cerebral ao Doppler transcraniano e no quadro neurológico do paciente.<sup>29,37</sup> Também são relatadas complicações associadas, como perfuração de vasos, hemorragia e morte. Quando comparadas isoladamente, a angioplastia por balão mostra melhores resultados que a administração de papaverina na velocidade do fluxo sanguíneo e no quadro neurológico do doente.<sup>38</sup>

## Considerações finais

A terapia endovascular, embora não tenha ainda indicações claras nem estudos suficientes que demonstrem sua eficácia, parece ter resultados muito positivos para o tratamento do vasoespasmó cerebral. Opções como a administração intra-arterial de agentes vasodilatadores e principalmente a dilatação mecânica por meio de angioplastia por balão devem ser utilizadas em pacientes com vasoespasmó refratários ao tratamento clínico ou com complicações que o impeçam.

Embora haja na literatura expressivo número de relatos, séries e estudos controlados, persiste a necessidade de se realizarem investigações com amostras mais extensas e maior rigor estatístico, a fim de minimizar a influência de fatores associados e fornecer resultados mais confiáveis a respeito da eficácia das terapias endovasculares no tratamento do vasoespasmó.

## Referências

1. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke*. 2009;40(6):1963-8.
2. Khurana VG, Besser M. Pathophysiological basis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci*. 1997;4(2):122-31.
3. Koliass AG, Sen J, Belli A. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *J Neurosci Res*. 2009;87(1):1-11.
4. Dorsch NW, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects. *J Clin Neurosci*. 1994;1(1):19-26.
5. Cecon AD, Figueiredo EG, Bor-Seng-Shu E, Scaff M, Teixeira MJ. Extremely delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(3A):554-6.
6. Dorsch N. A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;110(Pt 1):5-6.
7. Eskesen V, Karle A, Kruse A, Kruse-Larsen C, Praestholm J, Schmidt K. Observer variability in assessment of angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1987;87(1-2):54-7.
8. Frontera JA, Rundek T, Schmidt JM, Claassen J, Parra A, Wartenberg KE, et al. Cerebrovascular reactivity and vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *Neurology*. 2006;66(5):727-9.
9. Klimo P Jr, Kestle JR, MacDonald JD, Schmidt RH. Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;100(2):215-24.
10. Binaghi S, Colleoni ML, Maeder P, Uské A, Regli L, Dehdashti AR, et al. CT angiography and perfusion CT in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(4):750-8.
11. Powsner RA, O'Tuama LA, Jabre A, Melhem ER. SPECT imaging in cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Nucl Med*. 1998;39(5):765-9.
12. Lee KH, Lukovits T, Friedman JA. "Triple-H" therapy for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;4(1):68-76.
13. Kimball MM, Velat GJ, Hoh BL. Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Critical care guidelines on the endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):336-41.
14. Choi BJ, Lee TH, Lee JI, Ko JK, Park HS, Choi CH. Safety and efficacy of transluminal balloon angioplasty using a compliant balloon for severe cerebral vasospasm after an aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc*. 2011;49(3):157-62.
15. Choi HA, Ko SB, Chen H, Gilmore E, Carpenter AM, Lee D, et al. Acute effects of nimodipine on cerebral vasculature and brain metabolism in high grade subarachnoid hemorrhage patients. *Neurocrit Care*. 2012;16(3):363-7.
16. Laskowitz DT, Kolls BJ. Neuroprotection in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(Suppl 10):S79-84.
17. Chia RY, Hughes RS, Morgan MK. Magnesium: a useful adjunct in the prevention of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2002;9(3):279-81.
18. Keuskamp J, Murali R, Chao KH. High-dose intraarterial verapamil in the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2008;108(3):458-63.
19. Lu N, Jackson D, Luke S, Festic E, Hanel RA, Freeman WD. Intraventricular nicardipine for aneurysmal subarachnoid hemorrhage related vasospasm: assessment of 90 days outcome. *Neurocrit Care*. 2012;16(3):368-75.
20. Santana DL, Figueiredo EG, Nogueira AB, Romero FR, Teixeira MJ. O efeito das estatinas na prevenção de vasoespasmo cerebral secundário a hemorragia subaracnóidea espontânea. *J Bras Neurocirurg*. 2012;21(4):230-3.
21. Baumann A, Derelle AL, Mertes PM, Audibert G. Seeking new approaches: milrinone in the treatment of cerebral vasospasm. *Neurocrit Care*. 2012;16(3):351-3.
22. Tanaka K, Minami H, Kota M, Kuwamura K, Kohmura E. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial fasudil hydrochloride. *Neurosurgery*. 2005;56(2):214-23.
23. Mukherjee KK, Singh SK, Khosla VK, Mohindra S, Salunke P. Safety and efficacy of sildenafil citrate in reversal of cerebral vasospasm: a feasibility study. *Surg Neurol Int*. 2012;3:3.
24. Radanovic M, Scaff M. Use of transcranial Doppler in monitoring cerebral vasospasm secondary to subarachnoid hemorrhage. *Rev Assoc Med Bras*. 2001;47(1):59-64.
25. Salles AAF. Cerebral vasospasm. *Arq Neuropsiquiatr*. 1987;45(3):329-35.
26. Hoelper BM, Hofmann E, Sporleder R, Soldner F, Behr R. Transluminal balloon angioplasty improves brain tissue oxygenation and metabolism in severe vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: case report. *Neurosurgery*. 2003;52(4):970-4.
27. Zubkov YN, Nikiforov BM, Shustin VA. Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. *Acta Neurochir (Wien)*. 1984;70(1-2):65-79.
28. Newell DW, Eskridge JM, Mayberg MR, Grady MS, Winn HR. Angioplasty for the treatment of symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1989;71(5 Pt 1):654-60.
29. Majoie CB, van Boven LJ, van de Beek D, Venema HW, van Rooij WJ. Perfusion CT to evaluate the effect of transluminal angioplasty on cerebral perfusion in the treatment of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2007;6(1):40-4.
30. Passos P, Gobin P, Casasco A, Aymard A, Merland JJ. Aneurisma da artéria basilar com vasoespasmo. Tratamento endovascular com embolização do aneurisma e angioplastia de vasos cerebrais. *J Bras Neurocirurg*. 1992;3(3):85-90.
31. Umeoka K, Kominami S, Mizunari T, Murai Y, Kobayashi S, Teramoto A. Cerebral artery restenosis following transluminal balloon angioplasty for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol Int*. 2011;2:43.
32. Zubkov YN, Alexander LF, Smith RR, Benashvili GM, Semenyutin V, Bernanke D. Angioplasty of vasospasm: is it reasonable? *Neurol Res*. 1994;16(1):9-11.
33. Janjua N, Mayer SA. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9(2):113-9.
34. Clouston JE, Numaguchi Y, Zoarski GH, Aldrich EF, Simard JM, Zitny KM. Intraarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(1):27-38.
35. Intra-arterial papaverine infusions for the treatment of cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2005;2(2):124-32.

36. Romero FR, Figueiredo EG, Teixeira MJ. Signaling pathways in cerebral vasospasm. *Arq Bras Neurocir*. 2011;30(3):116-9.
37. Zwieneberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Madden LK, Smith K, Eskridge J, et al. Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke*. 2008;39(6):1759-65.
38. Khatri R, Memon MZ, Zacharatos H, Taqui AM, Qureshi MH, Vazquez G, et al. Impact of percutaneous transluminal angioplasty for treatment of cerebral vasospasm on subarachnoid hemorrhage patient outcomes. *Neurocrit Care*. 2011;15(1):28-33.

**Endereço para correspondência**

Eberval Gadelha Figueiredo  
Divisão de Clínica Neurocirúrgica,  
Hospital das Clínicas,  
Faculdade de Medicina,  
Universidade de São Paulo  
Rua Enéas Carvalho de Aguiar, 255,  
5º andar, Jardim Paulista  
05403-000 – São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: ebgadelha@yahoo.com