



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Neurocirurgia

### **Hemorragia Subaracnoideia Aneurismática**

**Diferenças no tratamento num período de 15 anos no Hospital de Santa Maria**

Rita Borges Gouveia

---

**AGOSTO '17**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Neurocirurgia

### **Hemorragia Subaracnoideia Aneurismática**

Diferenças no tratamento num período de 15 anos no Hospital de Santa Maria

Rita Borges Gouveia

**Orientado por:**

Dr. Nuno Simas

---

**AGOSTO '17**

## **Resumo**

*Introdução:* A Hemorragia Subaracnoideia (HSA) Aneurismática é uma patologia com uma taxa de mortalidade a rondar em média os 40 a 50%, com complicações graves para os doentes. A rehemorragia é uma complicação importante, particularmente nas primeiras horas após a HSA inicial. As opções terapêuticas são duas, a cirúrgica e a endovascular, com uma tendência actual para que a intervenção seja realizada o mais precocemente possível.

*Métodos:* Considerámos todos os doentes submetidos a tratamento cirúrgico e/ou endovascular por HSA aneurismática no Hospital de Santa Maria (HSM) em 2001 e 2016. As informações clínicas recolhidas para este estudo foram a idade, o género, a data da HSA, a data de admissão hospitalar, o grau de gravidade à admissão segundo a Escala de Hunt&Hess, a data e o tipo de tratamento, o valor na *Glasgow Outcome Scale* (GOS) à data de alta e o tempo de internamento.

*Resultados:* Foram estudados 61 doentes em 2001 e 42 doentes em 2016. A idade média foi de 55.05 em 2001 e 55.43 em 2016. Em 2001 e 2016, 63.9% e 57.1% dos doentes, respectivamente, eram mulheres. O valor médio de gravidade à admissão pela escala HH foi de 2.8 e 2.9 em 2001 e 2016, respectivamente. Em 2001, os doentes esperaram, em média, 11.1 dias até serem tratados, em 2016 esperaram, em média, 1.5 dias. 82% dos doentes em 2001 foram tratados cirurgicamente, em 2016 a cirurgia foi a opção escolhida em 71.4%. Os doentes tratados endovascularmente foram 18% em 2001 e 29.2% em 2016. Em 2001, os doentes estiveram internados, em média, 35.4 dias, enquanto que em 2016 o valor médio foi de 21.1 dias. O valor médio da GOS à data de alta foi de 3.7 nos doentes tratados em 2001 e 4.1 nos tratados em 2016.

*Conclusões:* O tempo decorrido até ao tratamento diminuiu significativamente. Operam-se actualmente no HSM doentes com HSA aneurismática de maior gravidade à admissão, sem que o prognóstico seja significativamente pior à data de alta. O tratamento cirúrgico continua a ser o tratamento mais utilizado.

**Palavras-chave:** hemorragia subaracnoideia, aneurisma cerebral, tratamento cirúrgico, tratamento endovascular, Hospital de Santa Maria

**O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.**

## ***Abstract***

*Background:* Aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) is a pathology with a high mortality rate, between 40-50%, with severe complications for patients. Rebleeding is an important complication, particularly in the first hours after the initial SAH. There are two options to treat these patients, clipping (surgical) and coiling (endovascular), with a tendency for the intervention to be performed as early as possible.

*Methods:* We considered all patients undergoing clipping and/or coiling due to aneurysmal SAH who were admitted at the Hospital de Santa Maria (HSM) in 2001 and 2016. We collected data on age, gender, day in which aSAH occurred, date of hospital admission, Hunt&Hess score at admission, date and type of treatment, GOS score at the time of discharge and the length of hospital stay.

*Results:* A total of 61 patients in 2001 and 42 patients in 2016 were studied. The average age was 55.05 in 2001 and 55.43 in 2016. In 2001 and 2016, 63.9% and 57.1% of the patients were women, respectively. The average Hunt&Hess score on admission was 2.8 and 2.9 in 2001 and 2016, respectively. In 2001, patients waited, in average, 11.1 days to undergo treatment, against 1.5 days in 2016. 82% of the patients in 2001 underwent surgical treatment, clipping being the choice for treatment in 71.4% of the patients in 2016. Patients who underwent coiling were 18% in 2001 and 29.2% in 2016. In 2001, patients stayed in the hospital as inpatients, in average, 35.4 days, against 21.1 days in 2016. The average GOS score at the day of discharge was 3.7 concerning patients treated in 2001 and 4.1 in patients treated in 2016.

*Conclusions:* The period from admission until treatment decreased significantly. Currently, more poor grade patients at admission diagnosed with aSAH (HH score 4-5) undergo treatment in HSM, without worse prognosis at the time of discharge. Clipping remained the choice for the majority of patients with aSAH in HSM.

**Keywords:** intracranial aneurysms, subarachnoid haemorrhage, clipping, coiling, Hospital de Santa Maria

## **Abreviaturas e Siglas**

HSA: Hemorragia Subaracnoideia

HTA: Hipertensão Arterial

GOS: *Glasgow Outcome Scale*

SU: Serviço de Urgência

HSM: Hospital de Santa Maria

HH: *Hunt and Hess Scale*

NSC: Número único do processo do doente no Hospital de Santa Maria

UML: Urgência Metropolitana de Lisboa

## Índice

Resumo .....	3
<i>Abstract</i> .....	4
Abreviaturas e Siglas .....	5
Índice .....	6
Agradecimentos .....	7
1. Introdução.....	8
1.1. Incidência de HSA por Ruptura de Aneurisma Cerebral.....	8
1.2. Factores de Mau Prognóstico após Ruptura de Aneurisma Cerebral .....	9
1.3. Dados sobre Mortalidade associada à Ruptura de Aneurisma Cerebral .....	10
1.4. Tipos de Tratamento na HSA aneurismática .....	12
1.5. Intervalos de tratamento após HSA aneurismática .....	12
2. Objectivos.....	15
3. Materiais e Métodos .....	16
3.1. Selecção dos Doentes.....	16
3.2. Recolha de Dados .....	16
4. Resultados .....	17
4.1. Características da População .....	17
4.2. Gravidade à admissão pela Escala de Hunt&Hess .....	17
4.3. Tempo decorrido desde a admissão no HSM até ao tratamento.....	18
4.4. Tipo de Tratamento.....	18
4.5. Tempo de Internamento .....	19
4.6. Valor na escala GOS à data de alta.....	19
4.7. Análise multivariada de dados .....	20
5. Discussão.....	23
6. Conclusões .....	27
7. Referências bibliográficas .....	28

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Dr. Nuno Simas, pelo desafio e apoio na realização deste trabalho, estando presente em todas as suas fases.

Ao Dr. José Miguens, Director de Serviço da Neurocirurgia, pela oportunidade de realizar o trabalho final de mestrado neste serviço.

Ao Dr. José Pedro Lavrador, pela sua preciosa ajuda na análise estatística dos dados recolhidos.

Ao Serviço de Neurorradiologia na pessoa do Prof. Jorge Campos, pelo auxílio na disponibilização dos dados para este trabalho.

Ao Diogo Belo, por continuar a incentivar o meu bichinho pela Neurocirurgia, pela amizade, ajuda e paciência.

À minha Mãe, família e aos melhores amigos do mundo, por estarem presentes em todas as horas neste ano particularmente desafiador para todos.

## **1. Introdução**

### **1.1. Incidência de HSA por Ruptura de Aneurisma Cerebral**

A ruptura de um aneurisma cerebral é um problema de saúde bastante relevante<sup>1</sup>, sendo a causa mais comum de HSA<sup>2,3</sup>, com taxas importantes de morbidade e mortalidade<sup>2,4,5</sup> e responsável por 0.4-6% de todas as mortes<sup>6</sup>. A mortalidade após HSA aneurismática ronda em média os 40 a 50%<sup>7,8</sup>, com outros estudos a referir um intervalo de 25-50%<sup>9,10</sup>.

Existem variações significativas na incidência de HSA por ruptura de aneurisma cerebral. Os estudos mais recentes indicam uma incidência média a nível mundial de 9 a 15 casos anuais por cada 100.000 habitantes, com alguns países a rondar os 20 casos por cada 100.000 habitantes, como a Finlândia e o Japão. A China apresenta o valor mais baixo da literatura, com 2 casos por cada 100.000 habitantes<sup>2,4,11-15</sup>. O risco anual de ruptura de um aneurisma cerebral ronda os 0.7%<sup>16</sup>, sendo que  $\frac{1}{4}$  dos aneurismas cerebrais não rotos acabam eventualmente por romper<sup>3</sup>.

A idade média para a ruptura de um aneurisma cerebral ocorre na 6.<sup>a</sup> década de vida, com uma incidência cerca de 1.6 vezes superior no sexo feminino relativamente ao sexo masculino<sup>10</sup>, ainda que esta incidência superior nas mulheres só seja aparente a partir da 5.<sup>a</sup> década de vida<sup>2,4,12,17</sup>. A taxa de mortalidade é também maior nas mulheres, aumentando consideravelmente com a idade<sup>17</sup>.

Relativamente aos factores de risco para a ruptura de um aneurisma cerebral, sabe-se que a localização dos aneurismas intracranianos é um factor significativo para prever a sua ruptura<sup>18</sup>. 90% dos aneurismas estão localizados na circulação anterior<sup>11</sup>. Assim, apesar das localizações mais frequentes de aneurismas cerebrais rotos, por existirem em maior número, serem a artéria comunicante anterior e a artéria comunicante posterior<sup>2,15</sup>, assim como a artéria cerebral média<sup>15</sup>, não é nestas localizações que o risco de ruptura é maior, já que embora os aneurismas da circulação posterior, nomeadamente no topo da basilar, sejam mais raros, são estes que apresentam maior risco de ruptura<sup>18</sup>. Outros factores de risco para a ruptura relativos ao aneurisma são serem sintomáticos<sup>16</sup>, assim como o tamanho superior a 7mm<sup>6,19</sup>.

Estudos indicam também uma associação entre a utilização de fármacos ou drogas simpaticomiméticas, incluindo a cocaína, e a HSA por ruptura de aneurisma cerebral, principalmente numa faixa etária mais jovem<sup>11</sup>.

Também a história familiar constitui um factor de risco, visto que cerca de 10% dos doentes com HSA aneurismática têm história familiar de aneurismas cerebrais<sup>11</sup>. Estes doentes têm um risco aumentado de HSA aneurismática<sup>20,21</sup>, principalmente se existir história em familiares de primeiro grau. De todos os doentes com HSA aneurismática, menos de 10% pode ser atribuída à existência apenas de familiares em primeiro grau com este problema<sup>4</sup>, enquanto 5-8% à existência de familiares em primeiro ou segundo grau<sup>4</sup>.

Existe ainda uma associação demonstrada entre alguns síndromes genéticos, como a doença poliquística renal ou o tipo 4 do síndrome de Ehlers-Danlos<sup>11</sup> e HSA por ruptura de aneurisma cerebral.

## **1.2. Factores de Mau Prognóstico após Ruptura de Aneurisma Cerebral**

A mortalidade e o nível de incapacidade funcional, que afecta cerca de 50% dos sobreviventes<sup>10</sup>, são dois parâmetros importantes no estudo dos aneurismas cerebrais rotos, determinados por factores que podem ser divididos em factores do próprio indivíduo, factores relacionados com as características do aneurisma e ainda factores institucionais<sup>11</sup>. Os factores de risco do próprio indivíduo mais determinantes são a gravidade da hemorragia inicial<sup>4,22</sup> com os seus efeitos deletérios a nível do tecido cerebral<sup>23</sup> e, conseqüentemente, o estado neurológico inicial – avaliado por diferentes escalas dependendo do centro de tratamento, sendo as mais amplamente utilizadas a Escala de Hunt&Hess e a Escala da *World Federation of Neurological Surgeons* - assim como a idade, sendo que estudos indicam que a mortalidade a partir dos 80 anos triplica em relação a jovens adultos<sup>4,22</sup>. Também são considerados factores de risco do próprio indivíduo o género<sup>11</sup>, o tempo decorrido até ao tratamento<sup>11</sup>, a existência de antecedentes pessoais de HTA<sup>4,11</sup> e a tensão arterial sistólica elevada<sup>22</sup>, outras comorbilidades médicas como fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca congestiva, doença coronária ou doença renal<sup>11</sup>, assim como a existência de hábitos alcoólicos marcados<sup>4,11</sup>. Factores de risco relacionados com o aneurisma são o seu tamanho<sup>4,22</sup> e a sua localização<sup>11</sup>, nomeadamente serem aneurismas da circulação posterior<sup>16,18</sup>. Por último, a bibliografia existente refere ainda um papel dos factores institucionais no

prognóstico, como a possibilidade de tratamento endovascular no centro de tratamento, o volume de doentes com este problema tratado no centro de tratamento e ainda o local onde a avaliação inicial ao doente com ruptura de aneurisma cerebral é realizada.<sup>11</sup>

### **1.3. Dados sobre Mortalidade associada à Ruptura de Aneurisma Cerebral**

Apesar da melhoria significativa do tratamento cirúrgico e endovascular nas últimas décadas, a mortalidade após HSA por ruptura aneurismática é ainda elevada<sup>20</sup>, a rondar em média os 40 a 50%<sup>7,8</sup>, com outros estudos a referir um intervalo de 25-50%<sup>9,10</sup>. Mais detalhadamente, estudos mostram que aneurismas cerebrais rotos apresentam uma taxa de mortalidade cumulativa que ronda os 25-30% ao primeiro dia, 40-45% na primeira semana, 50-60% no primeiro mês, 55-60% ao fim de 6 meses, 65% no final do primeiro ano e entre 65-70% 5 anos após o episódio inicial<sup>4</sup>. Aproximadamente 12% das mortes por HSA aneurismática acontecem antes dos doentes chegarem ao hospital<sup>4,17</sup>.

Ainda assim, estudos revelam que a mortalidade após HSA aneurismática está a diminuir, ainda que de forma modesta, mesmo que a idade das populações estudadas esteja tendencialmente a aumentar<sup>1,17,20</sup>.

As causas atribuídas à elevada taxa de mortalidade são maioritariamente os danos no tecido cerebral provocados pela HSA inicial, a rehemorragia precoce e a isquémia cerebral tardia<sup>7,8,24,25</sup>.

Se um aneurisma cerebral roto não for submetido a tratamento, cerca de 1/3 dos doentes que recuperam da hemorragia inicial morrerão nos primeiros 6 meses por hemorragias recorrentes<sup>4</sup>.

A rehemorragia é, portanto, uma complicação grave de uma HSA aneurismática, sendo a seguir à própria HSA inicial, a causa principal de morbidade, mortalidade e mau prognóstico num doente com ruptura de aneurisma cerebral<sup>11,26-29</sup>, nomeadamente a mortalidade precoce após a HSA inicial<sup>29,30</sup>. Esse mau prognóstico deve-se ao facto de estar não só associada a maior incapacidade funcional nos sobreviventes, como também por se associar a uma maior taxa de mortalidade<sup>11,26,31-33</sup>, com esta última a atingir cerca de 70% nestes doentes, sendo no entanto considerada, de entre as principais causas de mau prognóstico, a mais tratável<sup>11</sup>. No *Cooperative Aneurysm Study*<sup>34</sup>, a taxa de rehemorragia foi máxima (4%) no primeiro dia após a HSA e a uma taxa constante de 1 a 2% por dia nas 4 semanas subsequentes. Mais detalhadamente, atendendo à totalidade

de rehemorragias, 20% ocorrem nas primeiras duas semanas, 30% no primeiro mês e 40% ao fim de 6 meses, sendo que após os 6 meses ocorre a uma taxa de 3% por ano, nos 10 anos após a hemorragia inicial<sup>28</sup>. Assim, o risco cumulativo de rehemorragia após 6 meses é de cerca de 50% e destes casos de rehemorragia tardia, 2/3 provocam a morte do doente<sup>4</sup>.

Embora haja alguma controvérsia quanto à existência de factores de risco para a ocorrência de rehemorragia<sup>27,31</sup>, foram já identificados na literatura, quer em estudos retrospectivos quer em prospectivos, potenciais factores de risco, nomeadamente um intervalo longo desde a hemorragia inicial até à admissão no centro de tratamento especializado e tratamento propriamente dito<sup>11,27</sup>, tensão arterial sistólica elevada à admissão<sup>5,11,27</sup>, superior a 160mmHg<sup>5,27,31</sup>, e pior estado neurológico à admissão<sup>11</sup>, nomeadamente o valor inicial alto nas escalas de HH<sup>5,26,27,31</sup> e Fisher<sup>5</sup>, assim como o GOS<sup>5,27</sup>, hematomas intracerebrais ou intraventriculares<sup>27</sup>, localização do aneurisma (nomeadamente na circulação posterior)<sup>27</sup>, existência de múltiplos aneurismas<sup>27</sup>, presença da cefaleia sentinela<sup>27</sup>, angiografia precoce<sup>27</sup> e hiperglicémia<sup>27</sup>. Num outro estudo, foram também identificados como factores de risco de rehemorragia os doentes serem do sexo masculino e localização do aneurisma na artéria comunicante anterior<sup>5</sup>, assim como idade avançada<sup>31</sup>. Alguns autores defenderam que havia uma associação entre a ocorrência de rehemorragia e aneurismas maiores, superiores a 10mm<sup>27,31</sup>, mas em outros estudos tal não se verifica<sup>5</sup>.

Sabe-se que da totalidade de doentes que sofrem rehemorragia, cerca de 60% sofrem-na após a sua admissão no centro especializado, pelo que muitos autores defendem que os protocolos de tratamento que visam a intervenção nas primeiras 72 horas devem ser revistos, uma vez que este período pode não ser rápido o suficiente para diminuir a taxa de ocorrência de rehemorragia<sup>5,26</sup>. Mesmo com um tempo médio de intervalo até ao tratamento de 18 horas, há um estudo desenvolvido num centro especializado de tratamento que revelou que muitos dos casos de rehemorragia não conseguiram ser prevenidos<sup>26</sup>.

A taxa de rehemorragia ultraprecoce (nas primeiras 24 horas após a HSA inicial) ronda os 15% em alguns estudos<sup>11</sup>, que é uma taxa consideravelmente superior ao que anteriormente se defendia, nomeadamente em estudos realizados em 2001 e 2002<sup>35,36</sup>.

Como a diminuição da taxa de rehemorragia tem um importante contributo para diminuir a taxa de mortalidade nos centros especializados, a literatura mais recente defende que a solução é diminuir o intervalo entre a HSA inicial e o tratamento, quer cirúrgico quer endovascular<sup>37</sup>.

#### **1.4. Tipos de Tratamento na HSA aneurismática**

Existem dois tipos de intervenção para o tratamento do aneurisma roto – o tratamento cirúrgico (craniotomia com clipagem do aneurisma) que foi o primeiro a ser utilizado, e o tratamento endovascular (posicionamento de espiras no interior do aneurisma) que começou também a ser amplamente utilizado a partir de 1995<sup>38</sup>.

Um estudo internacional sobre ambos os métodos (*International Subarachnoid Aneurysm Trial*)<sup>39</sup>, publicado inicialmente em 2002, revelou que, nos aneurismas rotos em que se considera possível o tratamento por ambas as modalidades, com o tratamento endovascular a probabilidade de sobrevivência a 1 ano sem qualquer grau de incapacidade funcional é maior e esse benefício permanece nos 7 anos seguintes. No entanto, o mesmo estudo mostra que apesar da taxa de ocorrência de rehemorragia tardia ser baixa, é mais provável que aconteça com o tratamento endovascular que com o tratamento cirúrgico. Já a taxa de mortalidade não apresentou diferenças estatisticamente significativas nos dois tratamentos. A publicação deste estudo veio a ter uma influência na escolha do método de tratamento nos centros que se dedicam a este tipo de patologia, verificando-se um aumento da opção pelo tratamento endovascular.

#### **1.5. Intervalos de tratamento após HSA aneurismática**

O intervalo óptimo para o tratamento permanece um assunto de grande debate<sup>29,38</sup>, independentemente do tipo de tratamento prestado. Atendendo ao facto da sua ruptura se associar a uma grande taxa de complicação subseqüentes, com destaque para a rehemorragia, o período em que esta última ocorre tem influenciado na bibliografia a defesa da existência de intervalos óptimos<sup>5,28</sup>, exigindo também cada vez mais centros especializados de elevada qualidade capazes de oferecer o melhor tratamento imediato adequado a cada situação, quer cirúrgico quer endovascular<sup>4,30</sup>. No entanto, existe ainda alguma controvérsia quanto a esses intervalos, principalmente a existência ou não de evidência suficiente que justifique alterar os protocolos de uma intervenção precoce (< 72 horas) para ultraprecoce (< 24 horas)<sup>37</sup>, ou a discussão sobre o balanço entre a

ocorrência de rehemorragia precoce e os riscos de uma intervenção precoce no tecido cerebral danificado após a ruptura do aneurisma<sup>38</sup>, que até há alguns anos motivava autores a defender uma intervenção mais tardia.

Segundo as Guidelines de 2009 para o tratamento da HSA aneurismática<sup>11</sup>, os doentes devem ser submetidos a tratamento cirúrgico ou endovascular no menor intervalo possível para reduzir a taxa de rehemorragia. Se possível, a intervenção deve ser feita nas primeiras 72 horas após o início dos sintomas<sup>26,30</sup>.

No entanto, mesmo com esse protocolo de tratamento em vários centros especializados, que resultou na melhoria dos *outcomes* funcionais ao longo do tempo, a percentagem de doentes com mau resultado funcional era ainda elevada<sup>26</sup>. Um factor importante para este facto é a rehemorragia ultraprecoce, que aparentemente não pode ser prevenida pelos protocolos de tratamento vigentes nesses centros<sup>26</sup>.

Num estudo mais recente de 2016<sup>25</sup>, os autores mostram que a sua taxa de mortalidade diminuiu com o facto de, em média, os doentes passarem a ser submetidos ao tratamento no dia 1 em vez do dia 4, com a rehemorragia a ocorrer no dia 0, em média, comparativamente ao passado em que ocorria, em média, ao 5.º dia<sup>25</sup>. Num outro estudo<sup>37</sup>, observou-se também uma redução na ocorrência de rehemorragia em doentes submetidos a tratamento ultraprecoce.

Assim, parece cada vez mais consensual na literatura que uma intervenção o mais precoce possível, denominado tratamento ultraprecoce (< 24 horas) é a mais recomendada<sup>28,30</sup>. A intervenção ultraprecoce está não só associada a melhores *outcomes* imediatos e a curto-prazo, como também a uma menor incidência de rehemorragia<sup>28,29,38</sup> e tempo de internamento menor do que uma intervenção mais tardia como anteriormente se defendia, independentemente da gravidade dos doentes na admissão<sup>30,38</sup>. Um estudo de 2016<sup>38</sup> revela ainda que esperar por uma intervenção mais tardia pelas alterações no tecido cerebral lesado não tem implicações nos *outcomes*, sendo segura a intervenção ultraprecoce pelas razões já supramencionadas.

Em Portugal, nomeadamente em Lisboa, foi criada em 2016 a Urgência Metropolitana de Lisboa (UML) para tratamento do Doente Neurovascular, na qual quatro hospitais da região de Lisboa asseguram em conjunto e rotativamente o tratamento de doentes com o diagnóstico de HSA aneurismática de forma permanente e ininterrupta. A criação da

UML, que foi motivada por casos que tiveram desfecho desfavorável e se tornaram mediáticos, acompanha, deste modo, as mais recentes evidências científicas sobre o tema, conforme o parecer técnico-científico elaborado pelo Colégio da Especialidade de Neurocirurgia da Ordem dos Médicos. Neste parecer, foi concluído que se *revela imprescindível a existência de condições de disponibilidade permanente para o tratamento precoce dos aneurismas intracranianos rotos, reduzindo ao mínimo indispensável o transporte destes doentes.*

## **2. Objectivos**

O objectivo do trabalho é avaliar a diferença no tratamento dos doentes admitidos por HSA aneurismática no HSM num período de 15 anos, nomeadamente no que diz respeito ao tempo até tratamento, tempo de internamento e modalidade terapêutica (cirúrgica ou endovascular), verificando se alterações nestes parâmetros têm repercussões a nível do valor na escala GOS à data de alta na população estudada.

### 3. Materiais e Métodos

#### 3.1. Seleção dos Doentes

Para o nosso estudo foram considerados todos os doentes submetidos a tratamento cirúrgico e/ou endovascular devido a aneurisma cerebral roto no HSM nos anos de 2001 e 2016.

Foram excluídos todos os doentes com aneurismas cerebrais não rotos, assim como os doentes que, tendo HSA por aneurisma cerebral roto, faleceram sem serem submetidos a tratamento, quer cirúrgico quer endovascular, devido ao facto de não existirem dados suficientes relativos a esses doentes para o nosso estudo, nomeadamente relativos ao ano de 2001.

#### 3.2. Recolha de Dados

Os dados deste trabalho foram recolhidos de fontes diferentes dependendo do ano. Para a recolha dos dados referentes a 2001, quanto aos doentes tratados cirurgicamente, recorreremos a uma base de dados do serviço de Neurocirurgia em *MicrosoftAccess* e consultámos no arquivo histórico as informações em falta, nomeadamente o valor da Escala HH à admissão e GOS à saída, utilizando o NSC. Para os doentes tratados endovascularmente, foi pedida a colaboração do Serviço de Neurorradiologia, que nos facultou essas informações e, também nestes doentes, foi necessário recorrer ao arquivo histórico para completar os dados.

Como as notas de alta informáticas só foram instituídas na rotina do Serviço de Neurocirurgia de forma consistente a partir de 2003, não foi possível encontrar dados detalhados em relação aos doentes tratados em 2001.

Quanto ao ano de 2016, recorreremos ao *software* informático *Critical Care Manager* e a notas de alta, utilizando também para isto o NSC dos doentes.

Foi utilizada a Escala HH e não a escala da WFNS para avaliação do doente antes do tratamento uma vez que é a escala mais utilizada no Serviço de Neurocirurgia do HSM.

As informações clínicas recolhidas para este estudo foram a idade, o sexo, a data da HSA, a data de admissão hospitalar, o grau de gravidade à admissão segundo a Escala HH (foi utilizada esta e não a escala da WFNS uma vez que é a escala mais utilizada no Serviço de Neurocirurgia do HSM), a data e o tipo de tratamento, o valor na escala de GOS à data de alta e, por último, o tempo de internamento.

## 4. Resultados

### 4.1. Características da População

Na tabela A encontram-se os resultados da análise às características gerais da população estudada, nomeadamente o número total de doentes, a idade e o género. Verifica-se que não existe diferença estatisticamente significativa no que diz respeito à idade e género nas populações dos 2 anos em análise.

Na tabela B pode encontrar-se uma análise mais detalhada da idade dos doentes, com a respectiva distribuição pelas diferentes faixas etárias.

		2001	2016	p-value
<b>Número de doentes</b>		61	42	
<b>Idade (anos)</b>	<b>Média</b>	55.05	55.43	> 0.05
	<b>Máx.</b>	81	88	
	<b>Mín.</b>	24	11	
<b>Género (Nº/%)</b>	<b>Masculino</b>	22(36.1%)	18(42.9%)	> 0.05
	<b>Feminino</b>	39(63.9%)	24(57.1%)	> 0.05

Tabela A. Características Gerais da População.

		2001	2016
<b>Idade por faixa etária (em anos)</b> Nº absoluto/%	<b>10-19</b>	0(0%)	1(2.4%)
	<b>20-29</b>	2(3.3%)	2(4.8%)
	<b>30-39</b>	5(8.2%)	3(7.1%)
	<b>40-49</b>	15(24.6%)	8(19.0%)
	<b>50-59</b>	15(24.6%)	12(28.6%)
	<b>60-69</b>	15(24.6%)	7(16.7%)
	<b>70-79</b>	7(11.5%)	7(16.7%)
	<b>80-89</b>	2(3.3%)	2(4.8%)

Tabela B. Idade da população estudada por faixa etária.

### 4.2. Gravidade à admissão pela Escala de Hunt&Hess

Uma das variáveis recolhidas, a gravidade da HSA aneurismática à admissão segundo a Escala HH, foi estudada e os resultados encontram-se na tabela C. A maioria dos doentes deu entrada no SU do HSM com os valores de 2 e 3 nesta escala, quer em 2001 quer em 2016. Nestes dois anos, o valor médio de gravidade dos doentes à admissão foi

de 2.8 e 2.9, respectivamente, não existindo assim diferença significativa entre a gravidade da HSA aneurismática avaliada pela escala HH nas duas populações.

No entanto, verifica-se que em 2016 houve um aumento no número de doentes tratados que foram admitidos com um *score* de 4 ou 5, os mais altos em gravidade, com 19.6% de doentes tratados com estes *scores* em 2001 contra 31% em 2016.

Salienta-se a percentagem considerável (19.7%) de doentes cujo valor de gravidade à admissão é desconhecido em 2001.

		2001	2016	p-value
Valor na Escala de Hunt & Hess à admissão (Nº absoluto/%)	1	3(4.9%)	3(7.1%)	
	2	18(29.5%)	18(42.9%)	
	3	17(27.9%)	8(19.0%)	
	4	8(13.1%)	6(14.3%)	
	5	4(6.6%)	7(16.7%)	
	Desconhecido	12(19.7%)	0(0%)	
	Média	2.8	2.9	> 0.05

Tabela C. Análise estatística do valor na Escala de Hunt&Hess à admissão no HSM.

### 4.3. Tempo decorrido desde a admissão no HSM até ao tratamento

No que diz respeito ao tempo decorrido desde a admissão no SU do HSM até que os doentes foram submetidos ao tratamento cirúrgico ou endovascular, houve uma descida de 2001 para 2016. Enquanto que em 2001 o tempo médio, em dias, até o doente ser submetido a tratamento, era de 11.1, em 2016 esse número foi de, em média, 1.5. Esta diferença no tempo médio decorrido até ao tratamento é estatisticamente significativa.

		2001	2016	p-value
Tempo até ao tratamento (dias)	Média	11.1	1.5	< 0.001

Tabela D. Tempo médio decorrido até ao tratamento.

### 4.4. Tipo de Tratamento

O tipo de tratamento a que os doentes foram submetidos foi cirúrgico, endovascular ou ainda, num caso único (2.4%) na população estudada de 2016, ambos. Destaca-se que a opção cirúrgica é a mais utilizada em ambos os períodos, com 82% dos doentes com

HSA aneurismática em 2001 a ser tratados cirurgicamente, e 71.4% em 2016. O número de doentes submetidos a tratamento endovascular foi idêntico em ambos os anos (11 doentes), o que, tendo em conta a redução do número total de doentes tratados, resultou num aumento da percentagem de doentes tratados por este método.

Comparando os dois anos verifica-se que as diferenças na modalidade de tratamento escolhida não são, no entanto, estatisticamente significativas.

Tipo de Tratamento (Nº absoluto/%)	2001		2016		p-value
	Nº	%	Nº	%	
Cirúrgico	50	82%	30	71.4%	> 0.05
Endovascular	11	18%	11	29.2%	> 0.05
Ambos	0	0%	1	2.4%	> 0.05

Tabela E. Análise estatística do tipo de tratamento prestado aos doentes.

#### 4.5. Tempo de Internamento

À semelhança do tempo decorrido até ao tratamento, também no tempo de internamento se observa uma redução ao comparar os dois períodos. Em 2001, os doentes submetidos a tratamento de aneurisma cerebral roto no HSM estiveram internados, em média, 35.4 dias, enquanto que o número médio de dias de internamento em 2016 foi de 21.1 dias.

Esta diferença no tempo médio de internamento é estatisticamente significativa.

Tempo de Internamento (dias)	Média	2001	2016	p-value
		35.4	21.1	< 0.001

Tabela F. Tempo de internamento médio dos doentes admitidos por HSA aneurismática.

#### 4.6. Valor na escala GOS à data de alta

A escala utilizada neste estudo para avaliar o outcome dos doentes à data de alta foi a *Glasgow Outcome Scale*. Na sua análise, destaca-se uma subida na percentagem de doentes com valor de 5 e, portanto, sem incapacidade funcional, que se registou em 2016 face a 2001 (subida de 34.4% para 61.9%), o que tem repercussão no valor médio do GOS à data de alta, que subiu de 3.7 para 4.1 em 2016.

No entanto, apesar da diferença verificada na percentagem de doentes com GOS 5, a diferença no valor médio da GOS à data de alta, na análise univariada, não é estatisticamente significativa.

À semelhança do verificado quanto ao valor de gravidade à admissão, também a percentagem de doentes cujo valor da GOS à data de alta se desconhece (14.8%) é considerável em 2001.

	2001	2016	p-value
<b>5</b>	21(34.4%)	26(61.9%)	
<b>4</b>	12(19.7%)	3(7.1%)	
<b>3</b>	11(18.0%)	10(23.8%)	
<b>2</b>	0(0%)	0(0%)	
<b>1</b>	8(13.1%)	3(7.1%)	
<b>Desconhecido</b>	9(14.8%)	0(0%)	
<b>Média</b>	3.7	4.1	> 0.05

Tabela G. Análise estatística do valor na escala de GOS à data de alta.

#### 4.7. Análise multivariada de dados

Na análise multivariada por regressão multilinear, o valor da GOS é influenciado apenas pelo valor na Escala HH à admissão.

GOS	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
Idade	.003654	.0080715	0.45	0.652	-.0124088 .0197167
Sexo	.011249	.2191534	0.05	0.959	-.4248801 .4473782
TTT	.0166913	.0120989	1.38	0.172	-.0073862 .0407689
HH	-.8422248	.1019834	-8.26	0.000	-1.045178 -.6392713
Tratamento	-.1142527	.2792755	-0.41	0.684	-.6700286 .4415232
TempoInt	-.0056384	.0058143	-0.97	0.335	-.0172093 .0059325
_cons	6.318172	.6332405	9.98	0.000	5.057984 7.578361

Tabela H. Outcome avaliado pelo valor da GOS da totalidade da amostra estudada.

Ao dividir a totalidade da amostra nos seus subgrupos, o ano de 2001 e o ano de 2016, a análise mostra que o valor na Escala HH à admissão mantém-se como o preditor mais forte do valor da GOS à data de alta, para ambos os anos.

No entanto, em 2001, o tempo decorrido desde a admissão até ao tratamento influenciou negativamente o valor da GOS à data de alta de forma estatisticamente significativa.

Já em 2016, o tratamento cirúrgico associa-se, de forma estatisticamente significativa, a um valor mais alto da GOS à data de alta.

GOS	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
Idade	.0036297	.0155284	0.23	0.816	-.0277795	.035039
Sexo	-.0790069	.3464466	-0.23	0.821	-.7797613	.6217475
TTT	.0345113	.0154453	2.23	0.031	.0032702	.0657524
HH	-1.048522	.1681995	-6.23	0.000	-1.388738	-.7083067
Tratamento	.0475226	.5084495	0.09	0.926	-.9809136	1.075959
TempoInt	-.0050454	.0072851	-0.69	0.493	-.0197809	.0096902
_cons	6.388788	1.088163	5.87	0.000	4.187771	8.589804

Tabela I – Análise da GOS à data de alta por subgrupos no ano de 2001.

GOS	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
Idade	.00532	.008056	0.66	0.513	-.0110517	.0216917
Sexo	.2143646	.2587263	0.83	0.413	-.3114304	.7401597
TTT	-.0209662	.0650466	-0.32	0.749	-.1531568	.1112244
HH	-.7664358	.1082851	-7.08	0.000	-.9864976	-.5463739
Tratamento	-.7140233	.3033625	-2.35	0.025	-1.33053	-.0975165
TempoInt	.0092688	.0095948	0.97	0.341	-.0102301	.0287677
_cons	6.497993	.7023622	9.25	0.000	5.070621	7.925365

Tabela J – Análise da GOS à data de alta por subgrupos no ano de 2016.

A análise multivariada relevou que o ano de tratamento (2001 vs. 2006) também influenciou o valor da GOS à data de alta. No entanto, esta diferença de *outcome* consoante o ano de tratamento verificou-se apenas no subgrupo dos doentes tratados cirurgicamente. O valor da GOS à data de alta após tratamento endovascular não se alterou na comparação dos dois anos.

O valor na Escala HH é semelhante entre os grupos de tratamento (*p value* = 0.09) e manteve-se como o principal factor a afectar a GOS à data de alta em ambas as modalidades terapêuticas.

GOS	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
Idade	.005056	.0087757	0.58	0.567	-.0124863	.0225983
Sexo	-.0269641	.2233037	-0.12	0.904	-.4733417	.4194136
TTT	.0225132	.0157457	1.43	0.158	-.0089619	.0539883
HH	-.8603979	.1083073	-7.94	0.000	-1.076901	-.6438947
Ano	.8326549	.2477258	3.36	0.001	.337458	1.327852
TempoInt	-.0057158	.0062275	-0.92	0.362	-.0181645	.0067329
_cons	5.018536	.7203941	6.97	0.000	3.578488	6.458583

Tabela L – Análise da GOS à data de alta no grupo de tratamento cirúrgico.

GOS	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
Idade	.0018321	.0201031	0.09	0.929	-.0424145	.0460788
Sexo	.3426073	.6373403	0.54	0.602	-1.060169	1.745384
TTT	.0247293	.0309664	0.80	0.441	-.0434272	.0928859
HH	-.7758078	.2621954	-2.96	0.013	-1.352896	-.1987195
Ano	.5100011	.87203	0.58	0.570	-1.409324	2.429326
TempoInt	.0050267	.0150135	0.33	0.744	-.0280177	.0380712
_cons	4.116578	2.195274	1.88	0.088	-.7151882	8.948345

Tabela M – Análise da GOS à data de alta no grupo de tratamento endovascular.

## 5. Discussão

Este estudo inclui os doentes admitidos no HSM com diagnóstico de HSA aneurismática nos anos de 2001 e 2016 que foram submetidos a tratamento cirúrgico ou endovascular. Foram excluídos ainda todos os doentes, que, por razões clínicas, foi considerado não terem indicação para tratamento. A exclusão destes doentes resultou do facto de não ser possível obter esses dados referentes ao ano de 2001.

Na análise das características gerais, nomeadamente género e idade, os resultados obtidos estão em concordância com a literatura existente sobre o tema, havendo uma predominância do sexo feminino face ao masculino, com uma percentagem de mulheres de 63.9% e 57.1% em 2001 e em 2016, respectivamente. Relativamente à idade, o facto da média ser de 55 anos em ambos os anos estudados vai também de encontro ao que se conhece sobre a incidência de HSA aneurismática, sabendo-se que a idade média para a ruptura de um aneurisma cerebral ocorre na 6.<sup>a</sup> década de vida<sup>2,4,10,17</sup>.

O total de doentes tratados por HSA aneurismática no HSM em 2001 e em 2016 foi de 61 doentes e 42 doentes, respectivamente. Com a introdução do novo protocolo da UML, o HSM é, rotativamente com outros 3 Serviços de Neurocirurgia da região de Lisboa, centro de referência da região sul do país para HSA aneurismática. Isto significa que, no fim-de-semana que está de prevenção, recebe doentes de toda a região sul do país. No entanto, por outro lado, nos 3 fins-de-semana seguintes, não recebe qualquer doente. A diminuição do número total de doentes pode estar relacionada, por esta razão, com a diminuição do número fins-de-semana em que o HSM recebe doentes com o diagnóstico de HSA aneurismática, sobretudo se a área de referência do HSM for maior que as dos restantes Hospitais da UML. A análise das causas da redução do número de doentes tratados ultrapassa os objectivos deste trabalho, uma vez que para tal, seria necessário ter também em consideração muitos outros factores que não foram avaliados, nomeadamente o número de doentes tratados nos anos imediatamente anteriores a 2016 (quando não estava ainda em funcionamento a UML), o número de doentes com o diagnóstico de HSA aneurismática que não foram submetidos a nenhum tratamento por decisão médica, entre outros.

O valor médio de gravidade à admissão segundo a Escala HH apresentado pelos doentes foi semelhante nos dois anos, com 2.8 e 2.9 em 2001 e 2016, respectivamente. Apesar

disso, verificou-se em 2016 um aumento no número de doentes tratados que foram admitidos com um *score* de 4 ou 5, os mais altos em gravidade, com 19.6% de doentes tratados com estes *scores* em 2001 contra 31% em 2016. Verifica-se, portanto, que existe uma tendência actualmente para tratar doentes com um maior nível de gravidade à admissão, comparativamente com o que se realizava há 15 anos atrás. Apesar disso, surge também um ligeiro aumento do *score* médio da GOS à data de alta, de 3.7 para 4.1, demonstrando que tratar doentes com *score* de gravidade maior actualmente, não está a ter repercussões negativas a nível do outcome médio dos doentes. Esta tendência para tratar doentes com maior gravidade da HSA aneurismática acompanha o aumento verificado também em outros centros de tratamento, no entanto nestes estudos os doentes são, na sua totalidade, tratados endovascularmente<sup>40-44</sup>.

Analisando o tempo decorrido entre a admissão e o tratamento, verifica-se que em 2001 os doentes com ruptura de um aneurisma cerebral esperaram, em média, 11.1 dias para serem submetidos a tratamento, ao passo que em 2016 os doentes com o mesmo problema de saúde esperaram apenas 1.5 dias. Este número médio de dias acompanha a evidência científica mais actualizada existente sobre o tema, uma vez que a nível global, durante o período de 15 anos estudado, a evidência foi apontando para a necessidade de intervir cada vez mais cedo, com a transição primeiro para o tratamento precoce nas primeiras 72 horas e mesmo para um tratamento ultraprecoce, mais recentemente, nas primeiras 24h após a ruptura do aneurisma cerebral<sup>37</sup>. O nosso estudo revelou, a apoiar um tratamento cada vez mais precoce, que em 2001 o tempo decorrido desde a admissão até ao tratamento influenciou negativamente o valor da GOS à data de alta, não se verificando o mesmo em 2016. Dessa forma, a redução verificada no HSM neste período de tempo foi uma alteração importante e benéfica para o prognóstico dos doentes.

Também a acompanhar a redução do tempo médio até ao tratamento, houve uma diminuição do tempo de internamento destes doentes. Os doentes com HSA aneurismática tratados no HSM ficavam em 2001, em média, 35.4 dias hospitalizados, enquanto que o número médio de dias de internamento em 2016 foi de 21.1 dias. A redução do número médio de dias de internamento é superior à redução do tempo até ao tratamento, não podendo assim ser explicada unicamente por esta variável. Deste modo, a melhoria dos cuidados perioperatórios dos doentes com HSA aneurismática poderá ter contribuído para essa redução. Em 2016, o Serviço de Neurocirurgia dispunha de uma

Unidade de Cuidados Intensivos moderna com um Anestesiologista em presença física 24h por dia.

Esta redução do tempo de internamento tem impacto não só a nível da diminuição potencial do risco de complicações associadas a internamentos prolongados, nomeadamente infecciosas, como também tem um impacto importante a outros níveis, como logísticos, económicos e financeiros para o HSM.

Na análise aos dois tipos de tratamento prestados, verificou-se que o número de doentes tratados cirurgicamente ultrapassa largamente os doentes submetidos a tratamento endovascular, com 82% e 71.4% dos doentes a serem submetidos a tratamento cirúrgico em 2001 e em 2016, respectivamente. No entanto, mesmo com a diminuição do número total de doentes tratados no HSM em 2016, o número de doentes a serem submetidos a tratamento endovascular manteve-se, sendo de 11 em ambos os anos, pelo que houve um aumento em termos percentuais de 18% para 29.2%. Depois da publicação inicial do estudo *ISAT*<sup>39</sup>, em 2002, muitos centros de tratamento passaram a optar preferencialmente pelo método endovascular em detrimento do cirúrgico<sup>45</sup>. Desta forma, embora no HSM se tenha verificado este aumento percentual na utilização do método endovascular, o HSM não seguiu esta tendência, continuando a existir preferência pelo método cirúrgico.

Ainda sobre o tratamento, foi observado que relacionando os dois anos estudados com o valor da GOS à data de alta, o ano (2001 vs. 2016) apenas influenciou o tratamento cirúrgico, que obteve melhores resultados no valor da GOS em 2016 em comparação com 2001. Pelo contrário, o valor da GOS à data de alta nos doentes submetidos a tratamento endovascular não se alterou comparando os dois anos.

É importante referir que no ano de 2016 nenhum doente faleceu por rehemorragia a aguardar tratamento. Em relação ao ano de 2001, não foi possível obtermos esses dados.

Apesar de existir uma melhoria do valor da GOS à data de alta em 2016 face a 2001 relativamente aos doentes tratados cirurgicamente, os resultados mostram-nos que a gravidade dos doentes com hemorragia subaracnoideia aneurismática à admissão, avaliado neste estudo através do seu valor na escala HH, é, indo ao encontro da literatura sobre este tema, o principal factor a influenciar o *outcome* deste grupo de

doentes, verificando-se assim que tal como em outros centros de tratamento, o principal determinante para o prognóstico é a gravidade do estado neurológico inicial do doente.

Os resultados que encontramos no nosso estudo, pelas razões já descritas, atestam a eficácia e, conseqüentemente, suportam a manutenção do novo protocolo instituído pela UML no início de 2016, uma vez que neste ano os dados nos permitem compreender que o tempo decorrido desde a admissão até ao tratamento diminuiu, associando-se isto a um menor período de internamento. É importante ainda salientar que apesar do principal objectivo do novo protocolo, que é assegurar uma equipa multidisciplinar para o tratamento o mais precoce possível de todos os doentes que sofram HSA aneurismática, existirão sempre variáveis que é necessário ter em atenção para diminuir ao máximo o atraso no tratamento destes doentes e que estão relatadas na literatura, como o atraso na referenciação dos doentes vindos de outro hospital, atrasos de diagnóstico ou o tempo que é necessário para preparar e realizar o procedimento, factores para os quais é preciso tomar atenção e diminuir o máximo possível<sup>30</sup>.

Este estudo, sendo um estudo retrospectivo, apresenta algumas limitações, nomeadamente a dificuldade no acesso à totalidade dos dados clínicos relevantes dos doentes tratados em 2001, assim como o facto das notas de alta informáticas existirem apenas desde 2003. Aqui, destaca-se a percentagem de doentes cujo valor de gravidade à admissão segundo a escala HH e o valor da GOS à data de alta se desconhece em 2001, o que é uma percentagem a ter em consideração dado o número reduzido da amostra.

Há ainda a salientar o facto de ser algo reduzido o número de artigos e estudos existentes na área, sendo muitos deles inclusive antigos e desactualizados. Especificamente em Portugal, há dificuldade em realizar uma comparação com os números e resultados de outros centros de tratamento no nosso país visto que há pouca evidência documentada e literatura disponível sobre o tema.

## **6. Conclusões**

Atendendo ao objectivo do nosso trabalho, é possível concluir que existem diferenças no tratamento dos doentes admitidos por HSA aneurismática no HSM no período de 15 anos analisado, no que diz respeito ao tempo decorrido até tratamento, tempo de internamento e modalidade terapêutica escolhida.

Neste período de 15 anos, o tempo decorrido entre a admissão e o tratamento diminuiu significativamente. Este facto vai de encontro ao que é feito em centros de referência para o tratamento de HSA aneurismáticas noutros locais, assim como à mais recente evidência científica.

No HSM tratam-se actualmente doentes com HSA aneurismática de maior gravidade à admissão, sem que o prognóstico seja pior à data de alta.

Relativamente aos tipos de tratamento, o tratamento cirúrgico continua a ser a opção mais utilizada.

Os doentes tratados cirurgicamente em 2016 têm, em média, um valor mais elevado na GOS à data de alta, quando comparado com os doentes tratados cirurgicamente em 2001.

Assim, um tratamento o mais precoce possível, apoiado nos nossos resultados e na evidência científica disponível, deve permanecer como a opção de eleição.

## 7. Referências bibliográficas

1. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FHH, Rooij NK De, Rinkel GJE. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time , according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2007;8(7):635-642. doi:10.1016/S1474-4422(09)70126-7.
2. Zhao L, Zhang L, Zhang X, Li Z, Tian L, Wang YJ. An Analysis of 1256 Cases of Sporadic Ruptured Cerebral Aneurysm in a Single Chinese Institution. 2014;9(1):1-5. doi:10.1371/journal.pone.0085668.
3. Korja M, Kaprio J. Controversies in epidemiology of intracranial aneurysms and SAH. *Nat Publ Gr.* 2014. doi:10.1038/nrneurol.2015.228.
4. Steiner T, Unterberg A. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. 2013:93-112. doi:10.1159/000346087.
5. Cha KC, Kim JH, Kang HI, Moon BG, Lee SJ, Kim JS. Aneurysmal Rebleeding : Factors Associated with Clinical Outcome in the Rebleeding Patients. 2010:119-123.
6. Mohamad Chmayssani, Jean G. Rebeiz, Tania J. Rebeiz, H. Hunt Batjer BRB. Relationship of Growth to Aneurysm Rupture in Asymptomatic Aneurysms # 7 mm: A Systematic Analysis of the Literature. 2011;68(5):1164-1171. doi:10.1227/NEU.0b013e31820edbd3.
7. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1993;78(2):188-191. doi:10.3171/jns.1993.78.2.0188.
8. Rainer Fogelholm, Juha Hernesniemi MV. Impact of Early Surgery on Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. 1987:0-6.
9. Etminan N, Buchholz BA, Dreier R, et al. Cerebral aneurysms: Formation, progression and developmental chronology. 2015;5(2):167-173. doi:10.1007/s12975-013-0294-x.Cerebral.
10. Keedy A. An overview of intracranial aneurysms. 2006;9(2):141-146.

11. Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH, et al. AHA/ASA Guideline Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council , American Heart Association. 2009:994-1025. doi:10.1161/STROKEAHA.108.191395.
12. NK de Rooji, Lin FHH, J. A. van der Plas, A Algra, G. J. E. Rinkel. Incidence of Subarachnoid Hemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Stroke*. 2007;27(4):1365-1372. doi:10.1161/01.STR.27.4.625.
13. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000;31(5):1054-1061. doi:10.1161/01.STR.31.5.1054.
14. Vlak MHM, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJE. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms , with emphasis on sex , age , comorbidity , country , and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):626-636. doi:10.1016/S1474-4422(11)70109-0.
15. Jeong Y, Ph D, Jung Y, et al. Size and Location of Ruptured Intracranial Aneurysms. 2009:11-15.
16. Gijn GJERMDAAJ van. Prevalence and Risk of Rupture of Intracranial Aneurysms A Systematic Review. 1998.
17. Nieuwkamp DJ, Vaartjes I, Algra A, Bots ML, Rinkel GJE. Age- and gender-specific time trend in risk of death of patients admitted with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the Netherlands. 2013;8(920):90-94. doi:10.1111/ijvs.12006.
18. Clarke G, Mendelow AD, Mitchell P. Predicting the risk of rupture of intracranial aneurysms based on anatomical location. 2005:259-263. doi:10.1007/s00701-004-0473-3.
19. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362(9378):103-110. doi:10.1016/S0140-6736(03)13860-

- 3.
20. Sandvei MS. Incidence and mortality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in two Norwegian cohorts, 1984 – 2007. 2011:1833-1839.
21. Lovelock CE, Rinkel GJE, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2010;74(19):1494-1501. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dd42b3.
22. Juvela S. Prehemorrhage risk factors for fatal intracranial aneurysm rupture. *Stroke*. 2003;34(8):1852-1857. doi:10.1161/01.STR.0000080380.56799.DD.
23. Sehba F a, Bederson JB. Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2006;28(4):381-398. doi:10.1179/016164106X114991.
24. Seppo Juvela, Matti Porras KP. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. 2000;93:379-387.
25. Vergouwen MDI, Jong-tjien-fa A V, Frpc E. Time trends in causes of death after aneurysmal subarachnoid hemorrhage A hospital-based study. 2015:1-6.
26. Germans MR, Coert BA, Vandertop WP, Verbaan D. Time intervals from subarachnoid hemorrhage to rebleed. 2014:1425-1431. doi:10.1007/s00415-014-7365-0.
27. Tang C, Zhang T, Zhou L. Risk Factors for Rebleeding of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : A Meta-Analysis. 2014;9(6):1-6. doi:10.1371/journal.pone.0099536.
28. Mostafa A, Ali I, Abdel G, et al. Hyperacute versus Subacute Coiling of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage a Short-term Outcome and Single-Center Experience , Pilot Study. 2016;7(June):1-5. doi:10.3389/fneur.2016.00079.
29. Phillips TJ, Dowling RJ, Yan B, Laidlaw JD, Mitchell PJ. Does Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms Within 24 Hours Improve Clinical Outcome? 2011. doi:10.1161/STROKEAHA.110.602888.
30. Weil AG, Zhao JZ. Treatment of Ruptured Aneurysms: Earlier is Better. *WNEU*.

- 2012;77(2):263-265. doi:10.1016/j.wneu.2011.12.073.
31. Guo L, Zhou H, Xu J, et al. Risk Factors Related to Aneurysmal Rebleeding. 2011;292-298. doi:10.1016/j.wneu.2011.03.025.
  32. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369(9558):306-318. doi:10.1016/S0140-6736(07)60153-6.
  33. Diringer M. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2009;37(2):432-440. doi:10.1097/CCM.0b013e318195865a.Management.
  34. Neal F, Kassell JCT. Aneurysmal Rebleeding: A preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study.
  35. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke*. 2001;32(5):1176-1180. doi:10.1161/01.STR.32.5.1176.
  36. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson K-E. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg*. 2002;97(4):771-778. doi:10.3171/jns.2002.97.4.0771.
  37. Kwok G, Wong C, Boet R, et al. Peer-Review Reports Ultra-Early (within 24 Hours) Aneurysm Treatment After Subarachnoid Hemorrhage. 2012:311-315. doi:10.1016/j.wneu.2011.09.025.
  38. Ross N, Hutchinson PJ, Seeley H, Kirkpatrick PJ. Timing of surgery for supratentorial aneurysmal subarachnoid haemorrhage: report of a prospective study. 2002:480-485.
  39. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroup. :809-817.
  40. Zhang Q, Ma L, Liu Y, et al. Timing of operation for poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: study protocol for a randomized controlled trial. 2013:1-6. doi:10.1186/1471-2377-13-108.

41. Luo Y, Shen C, Mao J. Ultra-early versus delayed coil treatment for ruptured poor-grade aneurysm. 2014;8-10. doi:10.1007/s00234-014-1454-8.
42. Pan J, Zhan R, Wen L, Tong Y, Wan S, Zhou Y. Ultra-Early Surgery for Poor-Grade Intracranial Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : A Preliminary Study. 2009;50(4):521-524. doi:10.3349/ymj.2009.50.4.521.
43. Bracard S, Lebedinsky A, Neto JM, Nancy CHU, Cedex N. Endovascular Treatment of Hunt and Hess Grade IV and V Aneurysms. 2002;(July):953-957.
44. Konczalla J, Seifert V, Beck J, Vatter H, Raabe A, Marquardt G. Outcome after Hunt and Hess Grade V subarachnoid hemorrhage: a comparison of pre-coiling era (1980–1995) versus post-ISAT era (2005–2014). 2017:1-11. doi:10.3171/2016.8.JNS161075.
45. Lin N, Cahill KS, Frerichs KU, Friedlander RM, Claus EB. Treatment of ruptured and unruptured cerebral aneurysms in the USA: a paradigm shift. *J Neurointerv Surg*. 2012;4(June 2011):182-189. doi:10.1136/jnis.2011.004978.