

NIMODIPINA NA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEIA

J.M. FERRO, PATRÍCIA CANHÃO, TERESA P. MELO, J.G. CAMPOS, A. TRINDADE, J.L. ANTUNES

Serviço de Neurologia, Serviço de Radiologia; Serviço de Neurocirurgia. Hospital de Santa Maria, Lisboa.

RESUMO

Avalia-se a eficácia de nimodipina na redução da mortalidade e morbilidade da hemorragia subaracnoideia (HSA) em 51 doentes internados nos serviços de Neurologia e Neurocirurgia do H. St.^a Maria. Verificou-se uma redução de $2\times$ (intervalo de confiança de 95%, 0.65-6.39) da isquemia no grupo total e de $2.1\times$ (intervalo de confiança de 95%, 0.58-7.79) da mortalidade no sub-grupo com gravidade <4 pontos na escala de Hunt, relativamente a um grupo comparável de doentes com HSA anteriormente internados a quem não fora administrada nimodipina. Revêem-se os vários ensaios controlados que testaram o efeito da nimodipina no contexto da HSA.

SUMMARY

Nimodipine in subarachnoid haemorrhage

The efficacy of nimodipine in decreasing mortality and morbidity of subarachnoid haemorrhage (HSA) is evaluated in 51 patients admitted to the Neurological and Neurosurgery Departments of the Santa Maria Hospital. Reductions of $2\times$ (0.65, 6.39) of the incidence of ischemia in the total group and of $2.1\times$ (0.58, 7.79) of mortality in the sub-group with initial severity of less than 4 points of the Hunt score were observed relatively to a comparable group of patients previously admitted who did not receive nimodipine. Randomized clinical trials that tested the effect of nimodipine in the context of HSA are reviewed.

INTRODUÇÃO

Apesar dos enormes progressos registados nos métodos de imagem do parenquima e da circulação cerebral, nas técnicas cirúrgicas e na neuro-anestesia, a mortalidade e a morbilidade causadas pela hemorragia subaracnoideia (HSA) são ainda bastante elevadas. A mortalidade extra-hospitalar é estimada em 20%¹. Nos doentes com HSA que são internados 30% vem a falecer de complicações da HSA inicial ou de nova hemorragia. Só cerca de 30% tem alta sem sequelas neurológicas¹. A re-hemorragia e a isquemia cerebral tardia, em grande parte devida ao vasospasmo induzido pelos produtos plaquetários e de degradação da hemoglobina, são as principais causas desta mortalidade e morbilidade. A cirurgia precoce² e o uso de antifibrinolíticos³ (se bem que estes aumentem a incidência das complicações isquémicas) reduzem a frequência da re-hemorragia. Embora a cirurgia precoce possa prevenir o vasospasmo pré-operatório, esta complicação pode surgir no pós-operatório, constituindo ainda a principal causa de morbilidade nos doentes que não possam ser operados precocemente.

Os antagonistas dos canais de cálcio, pelo seu efeito vasodilatador central e protector celular contra a isquemia, são muito apropriados neste contexto. De facto, quando são administrados precocemente na HSA, reproduz-se a situação experimental de utilização profilática, antes da ocorrência de um eventual evento isquémico, situação em que o seu efeito citoprotector é máximo.

Embora outros antagonistas dos canais de cálcio sejam também activos, é sem dúvida a nimodipina aquela cuja eficácia clínica na HSA está melhor investigada. A nimodipina

é uma di-hidropiridina lipossolúvel, que atravessa a barreira hemato-encefálica. Quando administrada por via oral é bem absorvida no tracto gastro-intestinal. A metabolização hepática é variável de indivíduo para indivíduo. Esta variabilidade dos níveis séricos é ultrapassada quando a administração da nimodipina é endovenosa (ev)⁴.

A semivida da nimodipina, quando dada ev, é de 0.9-1.5h, variando entre 1,7-7,2h quando prescrita per os. A eliminação faz-se por via hepatobiliar e renal⁴.

MATERIAL E MÉTODOS

De Novembro de 1988 a Maio de 1990, foram internados nos serviços de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital de Santa Maria (HSM) dentro dos primeiros 5 dias de evolução da HSA, 51 doentes. O diagnóstico de HSA foi sempre confirmado por PL ou TAC. Não foram incluídas nesta série (nem nos controlos) casos de HSA relacionadas malformações arterio-venosas, neoplasias, anticoagulantes, traumatismos ou enfartes hemorrágicos.

Trinta e sete (66,6%) pertenciam ao sexo feminino e 17 (33,3%) ao masculino. A idade dos doentes variava entre os 12 e os 82 anos, sendo a média 46,3 e o desvio padrão 12,8 anos. Quarenta e nove doentes realizaram angiografia cerebral sendo identificados 30 aneurismas, dos quais 28 foram operados. A distribuição anatómica dos aneurismas foi a seguinte: comunicante anterior - 8, cerebral anterior - 1, cerebral média - 10, cerebral posterior - 2, carótida interna - 1, comunicante posterior - 6, coróideia anterior - 1, basilar - 1.

A nimodipina foi prescrita em perfusão endovenosa (ev) contínua durante os primeiros sete dias. O ritmo inicial da perfusão foi de 5 ml/h durante as 1.^{as} duas horas, sendo em

seguida aumentado para 10 ml/h, excepto no caso de se verificar uma queda tensional superior a 20 mm Hg. A partir do 7.º dia esta terapêutica passava a oral (60 mg de 6-6 horas) de modo a perfazer 21 dias de tratamento. Nalguns casos a duração da perfusão foi inferior a 7 dias ou utilizou-se apenas a via oral.

Como grupo de comparação recorreu-se a um grupo de controlo histórico constituído por 126 HSA internadas entre Janeiro de 1985 e Dezembro de 1987 nos mesmos serviços do HSM. Os critérios de inclusão, as características demográficas (sexo feminino - 67 casos (53,2%), masculino - 59 (46,8%); idades (entre os 16 e os 75 anos, média = 50,6, desvio padrão = 13,6) deste grupo não diferiam estatisticamente das do grupo tratado com nimodipina. A avaliação clínica, o tratamento médico e cirúrgico (cirurgia tardia) foram sobreponíveis nos dois grupos, excepção feita de ao grupo controlo não ter sido administrada nimodipina.

ANÁLISE E RESULTADOS

Preferiu-se a análise da intenção de tratar à análise de eficácia por dois motivos principais: 1. não ter sido possível por motivos diversos (não existirem bombas de perfusão disponíveis, preferência do médico assistente pela via oral em certos doentes pouco sintomáticos, etc) administrar nimodipina *ev* a todos os doentes. 2. o método de intenção de tratar ser mais conservador, isto é, menos susceptível de com ele se encontrar um efeito terapêutico que não esteja realmente presente.

Dos 51 doentes, a nimodipina foi administrada do modo inicialmente previsto em 13 (25,4%); 20 (39%) fizeram apenas perfusão *ev*; 15 (29,4%) receberam apenas terapêutica oral e em outros 3 (5,8%) a esta via seguiu-se a endovenosa.

Na admissão todos os doentes foram classificados segundo a escala de Hunt e Hess⁵. Devido ao conhecimento da relação entre gravidade na admissão e o prognóstico, no que respeita quer à mortalidade quer à morbilidade, que são substancialmente maiores nos doentes com grau de Hunt >4, decidiu-se estratificar a população avaliando separadamente os grupos com Hunt <4 e >4.

Os parâmetros analisados foram: mortalidade total, isquemia cerebral tardia, re-hemorragia e défice neurológico na alta, avaliado segundo a escala de Rankin⁶.

RESULTADOS

A nimodipina foi bem tolerada, sendo registadas poucas reacções adversas. Ocorreu hipotensão arterial em 4 doentes, rubor e calor facial em 2. Não foram referidas palpitações, arritmias, tromboflebitis ou outros efeitos secundários.

Dos 51 doentes a quem foi administrada nimodipina, 45 tinham grau de Hunt na admissão <5 e 6 Hunt >4. Avaliou-se nestes dois grupos a mortalidade, a frequência das complicações da HSA e o defeito neurológico na alta (quadro 1). A mortalidade total foi de 13,7%, sendo mais elevada (67%) no grupo Hunt >4. As causas de morte foram

QUADRO 1 — Mortalidade e morbilidade na HSA medicada com nimodipina

	Total	Hunt < 4	Hunt > 4
n.º	51	45	6
morte	7	3	4
isquemia	5	4	1
re-hemorragia	3	3	—
Rankin < 3	38	33	1
Rankin > 3	6	5*	1

* todos grau 3

a HSA inicial (coma desde o início) (1), re-hemorragia (2), complicações médicas (arritmia, enfarte do miocárdio) (4).

No grupo controlo foram avaliados os mesmos parâmetros, no grupo total e nos Hunt <4 e >4 na admissão. No grupo controlo verificou-se uma mortalidade total de 15,2%, sendo de 77% nos com Hunt >4. A frequência de isquemia cerebral tardia foi de 14,7%, 10,4% tiveram nova hemorragia. Na data de alta 11% apresentavam um défice neurológico incapacitante (Rankin > 3).

Em contrapartida, no grupo tratado com nimodipina registou-se a ocorrência de isquemia cerebral tardia em apenas 7,8% dos casos e só 5,8% sofreram re-hemorragia. Esta tendência para um melhor prognóstico no tratado com nimodipina tornava-se mais evidente no grupo de menor gravidade clínica inicial (Hunt <4).

Na Figura 1 representa-se os *odds ratio* e respectivos intervalos de confiança relativos aos 3 parâmetros analisados (mortalidade, isquemia cerebral tardia, re-hemorragia). Para todos eles se verifica uma vantagem da nimodipina, embora os limites de confiança sejam grandes e cruzem a linha do valor 1, devido à dimensão relativamente pequena da população estudada.

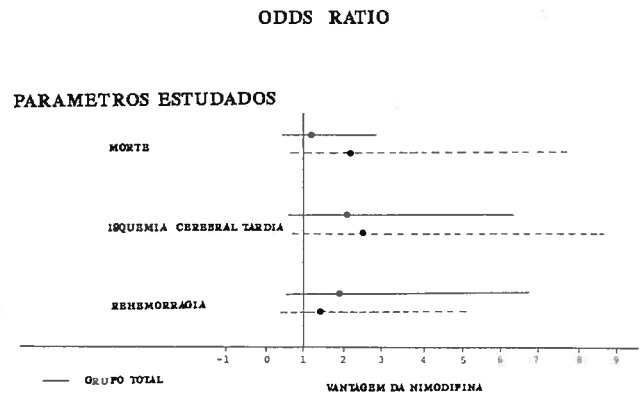


Fig. 1 — Nimodipina vs Controlo

DISCUSSÃO

Na HSA a eficácia da nimodipina na prevenção da isquemia cerebral tardia, resultando numa menor mortalidade e morbilidade foi já demonstrada em diversos ensaios realizados em dupla ocultação. Assim sendo, não seria eticamente aceitável levar a cabo mais um estudo comparando nimodipina com placebo. Fomos por isso contrastar os resultados do grupo tratado com nimodipina com um grupo de controlo histórico, em tudo sobreponível àquele, com excepção da administração de nimodipina.

Seis ensaios avaliaram a eficácia da nimodipina administrada oralmente⁷⁻¹². Várias séries não controladas analisaram o uso endovenoso deste fármaco na prevenção do vasospasmo^{13,14}. Jan¹⁵ num ensaio randomizado em dupla ocultação demonstrou o efeito da nimodipina *ev* no tratamento do vasospasmo estabelecido, e Ohman¹⁶ num estudo controlado verificou uma redução de 88% na mortalidade devida ao vasospasmo no grupo tratado com nimodipina *ev* seguida de oral. Analisando ainda os subgrupos submetidos a cirurgia precoce, o mesmo autor evidenciou a redução da mortalidade (87%) no grupo que recebeu nimodipina. No Quadro 2 compara-se a metodologia e resultados de todos estes ensaios.

Os nossos resultados, apesar das limitações já referidas, comprovam também o efeito da nimodipina na redução da

QUADRO 2 — Comparação dos resultados dos ensaios controlados nimodipina/placebo

	Allen (1983)	Philippon (1986)	Neil-Dwyer (1987)	Petruk (1988)	Brant (1989)	Jan (1988)	Ohman (1988)	E. Mee (1988)
Nimodipina-terapêutica	P.O. 0.35 mg/kg 4/4h × 21 dias	P.O. 60mg 4/4h × 21 dias	P.O. 60mg 4/4h × 21 dias	P.O. 90mg 4/4h × 21 dias	P.O. 60mg 4/4h × 21 dias	I.V. 0.03 mg/Kg/h × 7-14 dias	I.V. 15-30 µg/Kg/h × 7-10 dias depois P.O. 360mg/dia × 11-14 dias	P.O. 60mg 4/4h × 21 dias
Total de doentes	125	170	75	188	1,115	127	213	75
Exclusões	9	100	25	34	561	61	2	25
Placebo	60	39	25	82	276	54	109	25
Nimodipina	56	31	25	72	278	73	104	25
Graus	I-II	I-III	I-V	III-V	I-V	I-IV	I-III	I-V
neurológicos admitidos								
Intervalo HSA — início tratamento	≤96h	≤72h	≤96h	≤96h	≤96h	≤24h depois do diagnóstico do vasospasmo	≤10 dias	≤96h
Follow-up	21 dias	21 dias	3 meses	21 dias, 3 meses	21 dias, 3 meses	Alta	3 meses	3 meses
Resultados Bom	NR	NR	(GOS1-2) N19 (76%) P13 (52%)	(GOS1-2) N28 (39%) P28 (34%)	(GOS1-2) N223 (80%) P185 (67%)	(GOS1-2) N49 (67%)* P26 (48%)*	(GOS1-3) N87 (84%) P86 (79%)	(GOS1-2) N19 (76%) P13 (56%)
Mau	(GOS3-5) N1 (2%)* P8 (13%)*	(GOS3-5) N 3 (10%)* P13 (33%)*	(GOS3-5) N 6 (24%) P12 (48%)	(GOS3-5) N44 (61%) P54 (66%)	(GOS3-5) N55 (20%) P91 (33%)	(GOS3-5) N24 (33%)* P28 (52%)*	(GOS4-5) N17 (16%) P23 (21%)	(GOS3-5) N 5 (20%) P 6 (24%)
Morte	N1 (2%)* P3 (5%)*	N 3 (10%)* P 7 (18%)*	N 1 (4%) P 6 (24%)	N34 (47%) P32 (39%)	N43 (15%) P60 (22%)	N 7 (10%)* P20 (37%)*	N10 (10%) P15 (14%)	N 1 (4%) P 6 (24%)

BRANT, British Aneurysm Nimodipine Trial; GOS, Glasgow Outcome Scale; NR, não referido; N, nimodipina; P, placebo.

* Doentes apenas com vasospasmo.

isquemia cerebral tardia, na mortalidade e na morbilidade totais, efeito esse mais notório nos doentes que não apresentavam marcada depressão da vigilância na admissão.

Apesar dos progressos registados na técnica cirúrgica, da opção pela cirurgia precoce, das possibilidades de prevenção e tratamento do vasospasmo, a HSA continua a ser uma entidade clínica com elevada mortalidade e morbilidade. A utilização dos antagonistas dos canais de cálcio, em especial da nimodipina, fármaco sobre que se reúne mais experiência, constitui um importante avanço na prevenção e tratamento do vasospasmo e da isquemia cerebral tardia, quer esta resulte ou não directamente daquele, conduzindo a uma redução da mortalidade global. De facto a acção da nimodipina é dupla, vasodilatadora e de protecção celular contra a isquemia.

Para além da utilização dos antagonistas do cálcio outras medidas serão necessárias para se obterem maiores reduções na mortalidade e morbilidade na HSA. Em primeiro lugar será necessário um diagnóstico precoce, seguido de uma atitude intervencionista, conduzindo à realização com brevidade da angiografia que torne possível uma cirurgia precoce. Em segundo lugar será útil incrementar a utilização de técnicas não invasivas, nomeadamente do doppler transcraniano, capazes de detectarem a fase assintomática do vasospasmo. Será igualmente interessante a avaliação do benefício do emprego, em combinação com os antagonistas do cálcio, de outros fármacos protectores celulares (antagonistas dos receptores de glutamato e dos radicais livres).

BIBLIOGRAFIA

- HEROS R.C., KISTLER J.P.: Intracranial aneurysm — an update. *Stroke* 1983; 14: 628-631.
- ADAMS H.P., KASSELL N.F., KONGABLE G.A., TORNER J.C.: Intracranial operation within seven days of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 1988; 45: 1065-1069.
- KASSELL N.F., TORNER J.C., ADAMS H.P.: Antifibrinolytic therapy in the acute period following from the Cooperative Aneurysm Group. *J. Neuro Surg* 1984; 61: 225-230.
- WONG M.C.W., HALEY E.C.: Calcium antagonists: stroke therapy coming on age. *Stroke* 1990; 21: 494-501.

- HUNT W.E., SANO K., KASSELL N.F. ET AL.: Report of the World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale. *J. Neurosurg* 1988; 68: 985-986.
- RANKING J.: Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. *Prognosis. Scott Med J* 1957; 2: 200-215.
- ALLEN G.S., AHN H.S., PREZIOSI ET AL.: Cerebral arterial spasma controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N. Engl J Med* 1983; 308: 619-624.
- PHILIPPON J., GROB R., DRAGEOU F., GUGGIARI M., RIVIEREZ M., VIARS P.: Prevention of vasospasm in subarachnoid hemorrhage: a controlled study with nimodipine. *Acta Neurochir (Wien)* 1986; 82: 110-114.
- NEIL-DWYER G., MEE E., DORRANCE D., LOWE D.: Early intervention with nimodipine in subarachnoid hemorrhage. *Eur Heart J* 1987; 8k: 41-47.
- PETRUK K., MOHR G. ET AL.: Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg* 1988; 68: 505-517.
- PICKARD J.D., MURRAY G.D., ILLINGWORTH ET AL.: Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid hemorrhage: British Aneurysm Nimodipine Trial. *Br Med J* 1989; 298: 636-644.
- MEE E., DORRANCE D., LOWE D., NEIL-DWYER G.: Controlled study of nimodipine in aneurysm patients treated early after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1988; 22: 484-491.
- AUER L.M., BRANDT L., EBELING V. ET AL.: Nimodipine nad early aneurysm operation in good condition SAH patients. *Acta Neurochir* 1986; 82: 7-13.
- LJUNGGREN B., BRANT L., SAVELAND H. ET AL.: Outcome in 60 consecutive patients treated with early aneurysm operation and intravenous nimodipine. *J Neurosurg* 1984; 61: 864-873.
- JAN M., BUCHLEIT F., TREMOULET M.: Therapeutic trial of intravenous nimodipine in patients with established cerebral vasospasm after rupture of intracranial aneurysm. *Neurosurg* 1988; 23: 154-157.
- OHMAN J., HEISKANEN O.: Effect of nimodipine on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *J Neurosurg* 1988; 69: 693-686.

Pedido de Separatas:
J.M. Ferro
Serviço de Neurologia
Hospital de Santa Maria
1600 LISBOA