



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS  
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

BRUNO GONÇALVES SILVA

**AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA EM HEMORRAGIA SUBARACNOIDE ANEURIS-  
MÁTICA:**

Impacto da lesão cerebral precoce e sepse no desfecho funcional

Rio de Janeiro

2018

BRUNO GONÇALVES SILVA

**AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA EM HEMORRAGIA SUBARACNOIDE ANEURISMÁTICA:**

Impacto da lesão cerebral precoce e sepse no desfecho funcional

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Augusto Bozza

Coorientador: Dr. Cássia Righy Shinotsuka

Rio de Janeiro

2018

Silva, Bruno Gonçalves.

Avaliação prognóstica em hemorragia subaracnoide aneurismática: impacto da lesão cerebral precoce e sepse no desfecho funcional / Bruno Gonçalves Silva. - Rio de Janeiro, 2018.

xiv, 88f f.; il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2018.

Orientador: Fernando Augusto Bozza.

Co-orientadora: Cássia Righy Shinotsuka.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. hemorragia subaracnoidea. 2. sepse. 3. infecção. 4. infarto cerebral. 5. resultados de cuidados críticos. I. Título.

BRUNO GONÇALVES SILVA

**AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA EM HEMORRAGIA SUBARACNOIDE ANEURIS-  
MÁTICA:**

Impacto da lesão cerebral precoce e sepse no desfecho funcional

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Rio de Janeiro, seis de dezembro de dois mil e dezoito

---

**Prof. Dr. Fernando Augusto Bozza**

Orientador

Doutor em Biologia Celular e Molecular

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fiocruz

---

**Dr. Cássia Righy Shinotsuka**

Coorientador

Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fiocruz

BANCA EXAMINADORA

---

**Prof. Dr. André Miguel Japiassú (Presidente)**

Doutor em Biologia Celular e Molecular  
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fiocruz

---

**Prof. Dr. Charles André**

Doutor em Clínica Médica  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

**Dr. Pedro Martins Pereira Kurtz**

Doutor em Ciências da Saúde  
Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer

À nossa luz, Helena.

## **AGRADECIMENTOS**

O caminho trilhado até esse momento foi longo e, por vezes, árduo. E sem dúvida não teria sido possível sem a participação de diversas pessoas, fundamentais para que ele fosse concluído.

Inicio agradecendo à minha amada esposa Luciana, que demonstrou não somente companheirismo, mas também muita compreensão ao longo de todo esse trajeto, mantendo serenidade e me transmitindo calma e paz, quando as mesmas me faltavam. Agradeço também à minha filha, Helena, que, ainda que não compreenda todo esse processo, esteve presente e não se importou em emprestar seu pai para a pesquisa. Sigo agradecendo aos meus pais, Virginia e Carlos Henrique e meu irmão, Rodrigo, que me ensinaram, por exemplo, o que significa dedicação, seriedade e responsabilidade, virtudes que, caso faltassem, não chegaríamos ao final desse projeto.

Agradeço ainda à minha orientadora e mentora Cássia Righy, sempre incentivadora, que com muita paciência sempre mostrou o melhor caminho a ser seguido. Deixo expresso também meu agradecimento ao meu orientador Fernando Bozza, por todo o tempo dedicado a guiar meus passos.

Muito obrigado a todos os membros da banca – Professores André Japiassú, Charles André, Pedro Kurtz e Rodrigo Amâncio, que abriram mão de seu tempo valioso para prestigiar e contribuir com o crescimento desse trabalho.

Cada um de vocês foi responsável pelo resultado de todo esse esforço.

“Só sabemos com exatidão quando sabemos pouco; à medida que vamos adquirindo conhecimentos, instala-se a dúvida.” (Johann Goethe)



## RESUMO

A hemorragia subaracnoide aneurismática é um evento vascular grave com complicações que podem alterar seu curso. Objetivou-se definir fatores com efeito no desfecho, realizando uma revisão sistemática para avaliar a lesão cerebral precoce, que apresentou risco relativo para desfecho desfavorável de 2,26 (Rankin modificado de 4 a 6). Além de uma coorte para avaliar o impacto da sepse (segundo critérios da Sepse 3), associada ao desfecho desfavorável com odds ratio de 3,4. Intervenções baseadas na terapêutica precoce dessas lesões secundárias poderiam influenciar no curso da doença.

Palavras-chave: Hemorragia Subaracnoidea. Sepse. Infecção. Infarto Cerebral. Resultados de Cuidados Críticos.

## ABSTRACT

Aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a severe vascular event with complications that may alter its course. The objective was to define factors with effect on the outcome, performing a systematic review to evaluate early brain injury, which presented a relative risk for an unfavorable outcome of 2.26 (modified Rankin of 4 to 6). A cohort was conducted to assess the impact of sepsis (according to Sepsis 3 criteria), which was associated with unfavorable outcome with a odds ratio of 3.4. Interventions based on the early therapy of these secondary lesions could influence the course of the disease.

Keywords: Subarachnoid Hemorrhage. Sepsis. Infection. Cerebral Infarction. Critical Care Outcomes.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.1. Fisiopatologia da lesão tardia na hemorragia subaracnoide	17
Figura 1.2. Mecanismos de injúria cerebral precoce e tardia na hemorragia subaracnoide	18
Figura 3.1. Study selection flow-chart	47
Figura 3.2. Methodological assessment according to MINORS	48
Figura 3.3. Association of EBI x 3-month mortality (A) and EBI x functional outcome (B)	49
Figura 3.4. Association of Poor Grade SAH and EBI	49
Figura 4.1. Risk factors for poor outcome at discharge – Multivariate analysis	72
Figura 4.2. Kaplan-Meier survival curves of septic x non-septic patients with SAH	72
Figura 4.3. Outcomes at discharge and 12 months follow-up – All patients	74
Figura 4.4. Long-term outcomes on septic and non-septic patients	74
Figura 5.1. Modelo conceitual de biomarcadores e terapias guiadas por órgãos e sistemas na sepse	83

## LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1. List of all studies included in the meta-analysis	46
Tabela 4.1. Patient demographics and baseline characteristics	69
Tabela 4.2. Study variables and association with functional outcome (at discharge)	71

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HSA	Hemorragia subaracnoide
EBI	Early brain injury
PIC	Pressão intracraniana
DCI	Delayed cerebral ischemia
BHE	Barreira hematoencefálica
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
OMS	Organização Mundial da Saúde
SIRS	Síndrome de resposta inflamatória sistêmica
PICS	Post intensive care syndrome
LCR	Líquido cefalorraquidiano
IL	Interleucina
TNF	Fator de necrose tumoral
SAH	Aneurysmal subarachnoid haemorrhage
BBB	Blood-brain barrier
CPP	Cerebral perfusion pressure
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
CT	Computed tomography
MRI	Magnetic resonance imaging
WFNS	World Federation of Neurological Surgeons
ICU	Intensive care unit
GOS	Glasgow Outcome Scale
mRs	Modified Rankin scale
MINORS	Methodological Index for Non-Randomized Studies
RR	Risk ratio/Risco relativo
CI	Confidence interval
SMD	Standardized mean difference
MMP	Matrix metalloproteinase
CMD	Cerebral microdialysis
GCS	Glasgow Coma Scale
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
REDCap	Research Electronic Data Capture
CDC	Center for Disease Control and Prevention

VAP	Ventilator-associated pneumonia
OR	Odds ratio
IC	Intervalo de confiança

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	15
<b>1.1 Mecanismos De Lesão Na Hemorragia Subaracnoide</b>	16
<b>1.2 Sepsis</b>	19
<b>1.3 Papel Da Infecção E Inflamação Na Hemorragia Subaracnoide</b>	21
<b>1.4 Sepsis Na Hemorragia Subaracnoide</b>	25
<b>2 OBJETIVOS</b>	27
<b>2.1 Objetivo Geral</b>	27
<b>2.2 Objetivos Específicos</b>	27
<b>3 EFFECT OF EARLY BRAIN INFARCTION AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS</b>	28
<b>3.1 Apresentação</b>	28
<b>3.2 Introduction</b>	30
<b>3.3 Material And Methods</b>	32
3.3.1 <u>Search strategy and selection criteria</u>	32
3.3.2 <u>Data extraction and study quality assessment</u>	33
3.3.3 <u>Definitions</u>	34
3.3.4 <u>Statistical analysis</u>	35
<b>3.4 Results</b>	36
3.4.1 <u>Study characteristics</u>	36
3.4.2 <u>Main outcomes</u>	37
<b>3.5 Discussion</b>	38
<b>3.6 Conclusion</b>	62
<b>3.7 References</b>	64
<b>3.8 Tables And Figures</b>	46
<b>4 INCIDENCE AND IMPACT OF SEPSIS ON LONG-TERM OUTCOMES AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY</b>	50
<b>4.1 Apresentação</b>	50
<b>4.2 Background</b>	52
<b>4.3 Methods</b>	53
4.3.1 <u>Design and setting</u>	53
4.3.2 <u>Clinical assessment</u>	54

4.3.3 <u>Outcome assessment</u>	55
4.3.4 <u>Statistical analysis</u>	56
<b>4.4 Results</b>	57
4.4.1 <u>Baseline characteristics</u>	57
4.4.2 <u>Incidence of sepsis, SIRS and infection</u>	57
4.4.3 <u>Outcomes at hospital discharge</u>	58
4.4.4 <u>Long-term outcomes</u>	58
<b>4.5 Discussion</b>	59
<b>4.6 Conclusion</b>	62
<b>4.7 References</b>	64
<b>4.8 Tables And Figures</b>	69
<b>5 CONCLUSÕES</b>	75
<b>5.1 O Papel Da Lesão Cerebral Precoce Na Hemorragia Subaracnoide</b>	75
<b>5.2 O Impacto Da Sepse Na Hemorragia Subaracnoide</b>	79
<b>6 REFERÊNCIAS</b>	85

## 1 INTRODUÇÃO

A hemorragia subaracnoide (HSA) aneurismática é um evento cerebrovascular agudo, decorrente da rotura de aneurisma intracraniano (deformidade com dilatação anormal em uma parede arterial enfraquecida). É uma doença de alta mortalidade, além de ser importante causa de lesão neurológica entre os sobreviventes, e grande custo ao sistema de cuidados de saúde. Fortemente ameaçadora à vida, requer cuidados neurocríticos intensivos (OKAZAKI; KURODA, 2018).

A HSA é responsável por cerca de 5% de todos os acidentes vasculares cerebrais (FLYNN; ANDREWS, 2015). A incidência de HSA aneurismática varia entre 2 a 16 por 100.000 pessoas, quase duas vezes maiores em países subdesenvolvidos em relação a países desenvolvidos (FEIGIN et al., 2009). Entretanto, há uma conhecida variação regional, a exemplo de dois casos a cada 100.000 pessoas na China a 22,5 casos a cada 100.000 habitantes na Finlândia (INGALL et al., 2000)

No Brasil, óbitos pela doença cerebrovascular superaram em números absolutos os causados pela doença coronariana, com mortalidade por evento cerebrovascular hemorrágico variando entre 11-15/100.000 habitantes entre homens, e 7-11/100.000 habitantes entre mulheres (LOTUFO; BENSENOR, 2013). São escassos dados epidemiológicos sobre hemorragia subaracnoide em coorte brasileira.

A mortalidade geral decorrente da HSA atinge 40%, chegando a 15% antes mesmo da admissão hospitalar, e cerca de 50% dos sobreviventes apresentarão sequelas neurológicas incapacitantes. Cerca de 70% de todos os pacientes acometidos pela HSA vão morrer ou apresentar dependência para atividades da vida diária em até seis meses após o sangramento (BURNS et al., 2018; FLYNN; ANDREWS, 2015; VAN GIJN; KERR; RINKEL, 2007). A mortalidade também varia entre os países, sendo cerca de 27% no Japão, 32% nos Estados Unidos e 43% na Europa (NIEUWKAMP et al., 2009), apesar de considerável parte de óbitos que ocorrem na fase pré-hospitalar não entrarem na estatística geral.

Enquanto em países desenvolvidos a taxa de mortalidade vem mostrando queda nos últimos vinte e cinco anos (nos EUA, queda de cerca de 1% ao ano) (JOHNSTON; SELVIN; GRESS, 1998; TRUELSEN et al., 1998), publicação recente evidencia aumento da mortalidade na faixa de 1,6% ao ano na Colômbia (ALCALÁ-CERRA et al., 2013).



## 1.1 Mecanismos De Lesão Na Hemorragia Subaracnoide

Diversos mecanismos de lesão secundária são implicados na alta morbimortalidade observada em pacientes com HSA (NIEUWKAMP et al., 2009). Essas formas de lesão secundária podem ser divididas em lesões cerebrais precoces, que ocorrem em até setenta e duas horas após o sangramento (momento conhecido como “ictus”), e lesões cerebrais tardias, ocorrendo após as primeiras setenta e duas horas. Essa divisão leva em consideração diferentes mecanismos de injúria neuronal que ocorrem em cada fase da doença (OKAZAKI; KURODA, 2018).

Dentre os mecanismos de lesão na fase inicial, podemos destacar o ressangramento do aneurisma, a hidrocefalia, e, finalmente, a lesão cerebral precoce propriamente dita (do inglês *early brain injury* - EBI), sendo essa última descrita recentemente (KUSAKA et al., 2004) e ainda não completamente compreendida.

A EBI ocorre nas primeiras 72 horas após o sangramento aneurismático, e seu mecanismo fisiopatológico de lesão neuronal é possivelmente composto por diminuição da perfusão cerebral, e à injúria de reperfusão, levando à isquemia e ao edema cerebral. É decorrente dos efeitos agudos da rotura aneurismática, na qual o sangue no espaço subaracnoide eleva abruptamente a pressão intracraniana (PIC) e, conseqüentemente, leva à redução do fluxo sanguíneo cerebral, o que pode ocorrer de forma crítica ocasionando o infarto cerebral. Por outro lado, com a redução progressiva da PIC após o ictus e conseqüente restabelecimento da perfusão cerebral, a lesão de reperfusão pode contribuir para o desenvolvimento do edema cerebral e agravar a lesão neurológica inicial (FLYNN; ANDREWS, 2015; KUSAKA et al., 2004).

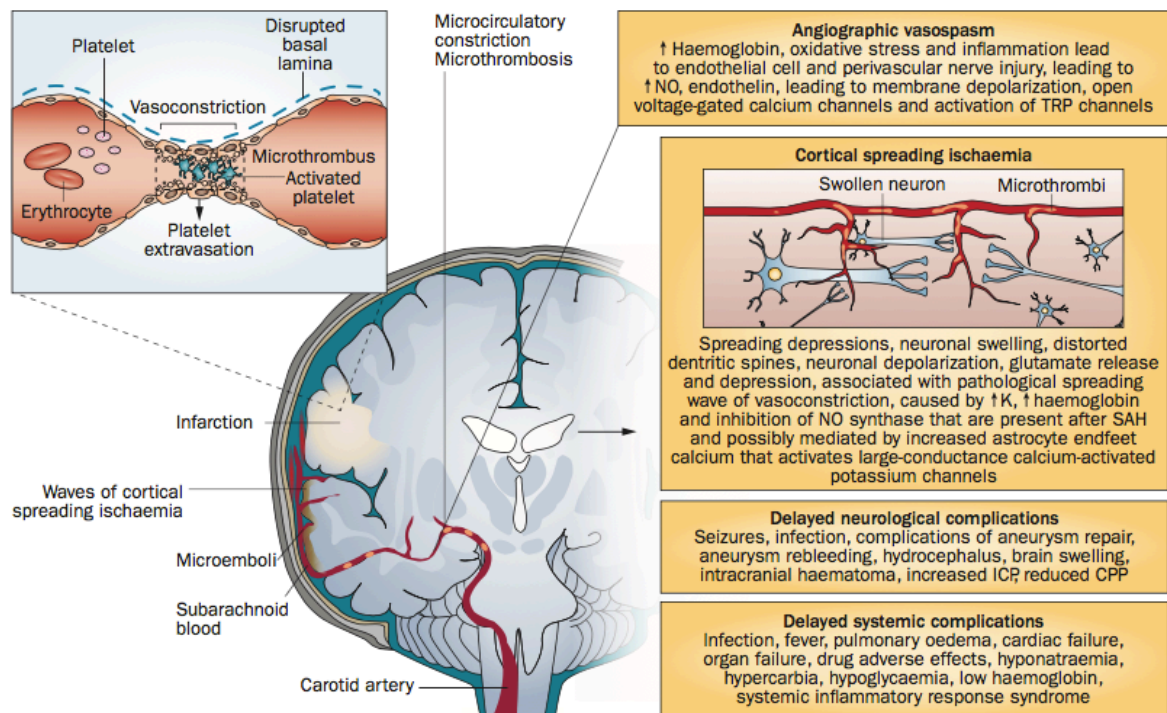
Em modelos animais, estudos mostraram que as alterações hemodinâmicas precoces e a hipertensão intracraniana grave, associadas à redução da pressão de perfusão cerebral, podem levar à lesão cerebral logo após o sangramento. Sugere-se então mecanismos de isquemia começando a se desenvolver logo após a HSA, indicando que, no início, a lesão poderia ter um aspecto isquêmico (SEHBA et al., 2012).

Apesar da injúria neuronal da lesão cerebral precoce ocorrer no início da história natural da hemorragia subaracnoide, ela possui importante impacto no desfecho da doença, estando relacionada a maior mortalidade e desfecho funcional ruim, com alta dependência devido a sequelas neurológicas graves (GONÇALVES et al., 2018).

Após a fase inicial (primeiras 72 horas), diversos mecanismos fisiopatológicos, como microembolia, microtrombose, alteração da autorregulação vascular cerebral,

neuroinflamação, despolarização cortical alastrante e vasoespasmo (figura 1.1) levam a uma via final comum de injúria cerebral – a isquemia cerebral tardia (*delayed cerebral ischemia* – DCI), tida como fator mais importante associado ao pior desfecho funcional, por alguns autores (FLYNN; ANDREWS, 2015; FRANCOEUR; MAYER, 2016; MACDONALD; PLUTA; ZHANG, 2007).

Figura 1.1 – Fisiopatologia da lesão tardia na hemorragia subaracnoide



Fonte: (MACDONALD, 2014)

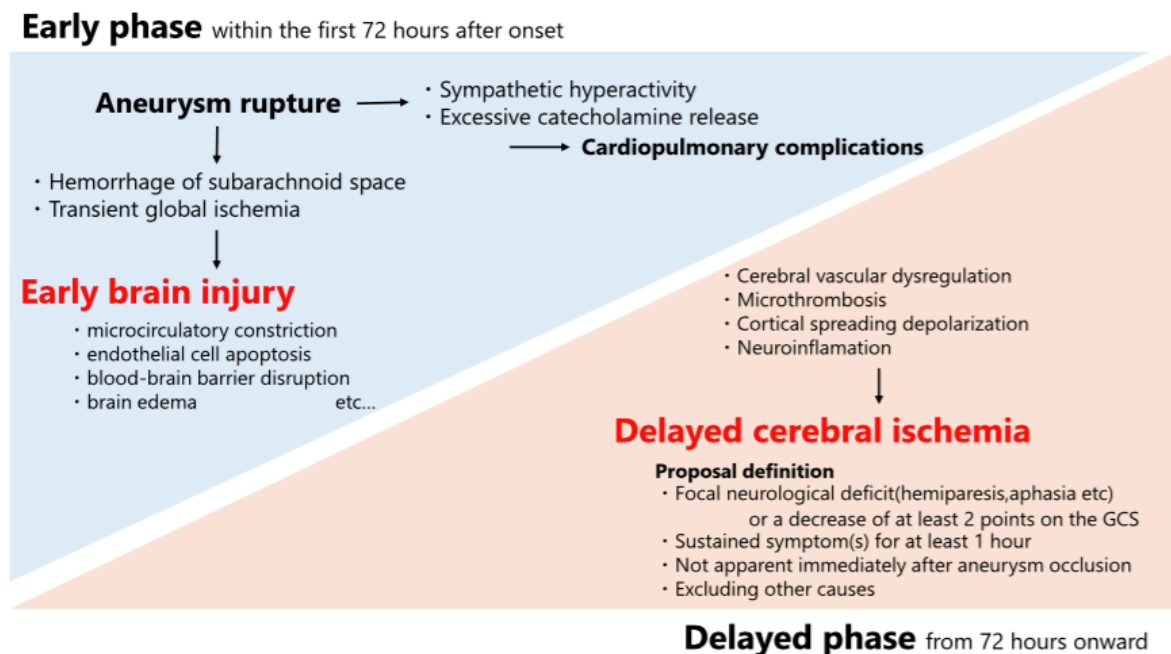
A isquemia cerebral tardia é uma das complicações mais temidas decorrentes da hemorragia subaracnoide. Ocorre em até 30% dos pacientes, com áreas focais ou difusas de isquemia, comumente não confinadas a um território arterial específico. Possui sua maior incidência entre quatro e catorze dias após o ictus (BOLUIJT et al., 2015).

A quantidade de sangue no espaço subaracnoide está diretamente relacionada ao desenvolvimento de isquemia tardia (FLYNN; ANDREWS, 2015; FRANCOEUR; MAYER, 2016; MACDONALD; PLUTA; ZHANG, 2007). Ao contrário de acidentes vasculares isquêmicos tradicionalmente tromboembólicos, nos quais os sintomas ocorrem de imediato, na DCI os sintomas aparecem de forma gradual e envolvendo comprometimento da consciência (BOLUIJT et al., 2015).

Todas essas injúrias cerebrais fazem parte do curso natural da hemorragia subaracnoide e são responsáveis pela alta morbimortalidade relacionada à patologia. Entretanto, outros fatores sistêmicos podem contribuir para uma piora da morbimortalidade, entre eles a infecção, sepse e disfunções orgânicas associadas (FRONTERA et al., 2008; TAUFIQUE et al., 2016).

Entre os mecanismos de lesão cerebral da patologia em si, a lesão cerebral precoce e seu papel ainda são pouco compreendidos. O termo EBI foi descrito recentemente e refere-se a uma lesão cerebral que se desenvolve nas primeiras 72 horas após o ictus (KUSAKA et al., 2004). Dessa forma, refere-se aos eventos que ocorrem no cérebro antes do desenvolvimento da isquemia tardia, e provavelmente tem uma fisiopatologia alternativa (figura 1.2). Atualmente, a EBI está sendo extensivamente estudada, e seus mecanismos estão apenas começando a ser entendidos, possivelmente ocorrendo como uma combinação de insultos fisiológicos ao cérebro, que resultam em isquemia global, rotura da barreira hematoencefálica (BHE), edema e sinalização de morte celular (CAHILL et al., 2006).

Figura 1.2 – Mecanismos de injúria cerebral precoce e tardia na hemorragia subaracnoide



Fonte: (OKAZAKI; KURODA, 2018)

Embora essa lesão neuronal se desenvolva muito precocemente no curso da doença, ela pode ter um impacto significativo nos resultados em longo prazo. A incidência e o impacto do EBI no prognóstico de pacientes com HSA permanecem incertos. Portanto, foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a incidência de EBI em pacientes com HSA e determinar seu efeito na mortalidade e desfechos funcionais.

## 1.2 Sepses

A sepsis é uma entidade complexa, onde o hospedeiro desenvolve disfunção orgânica ameaçadora à vida, devido a uma resposta inflamatória desregulada frente a uma infecção, sendo o choque séptico um subgrupo no qual anormalidades celulares, metabólicas e circulatórias aumentam ainda mais sua mortalidade (SINGER et al., 2016). Em 2016, foi publicado o Terceiro Consenso de Definição de Sepsis e Choque Séptico (SINGER et al., 2016), atualizando seus critérios diagnósticos. Para a definição de caso, ficou determinado o uso do escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), quantificando o grau de disfunção orgânica.

Sua incidência é alta e ainda persiste como uma das principais causas de mortalidade mundialmente, sendo assim uma importante questão de saúde pública (CECCONI et al., 2018).

No Brasil, em um importante estudo multicêntrico (MACHADO et al., 2017), avaliou-se a prevalência nacional de sepsis em unidades de terapia intensiva (com desfecho mortalidade). Foi identificada uma incidência nesse dia de 16,7%, com prevalência de 25%, totalizando com sepsis, no dia do estudo, 30% dos 2632 pacientes recrutados. Além disso, 60% dos pacientes com sepsis apresentavam devido a infecção relacionada aos cuidados de saúde. Dos pacientes sépticos, 56% morreram no hospital, e, entre os pacientes incidentes no dia do estudo, 55% evoluíram ao óbito.

Ainda nesse estudo, os autores estimam um total de 419.047 pacientes tratados em unidades de terapia intensiva por sepsis no país, dos quais 233.409 morrem ainda no hospital. Mesmo em unidades com maiores recursos (no trabalho em questão, divididos por localização geográfica e financiamento, se público ou privado), ainda existiu uma alta mortalidade, com 53% em unidades com alta disponibilidade de recursos, e ainda maior em unidades com baixa disponibilidade de recursos – 66%,

entretanto não houve diferença de mortalidade significativa entre unidades de terapia intensiva públicas ou privadas (MACHADO et al., 2017).

Dessa forma, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tornou a sepse uma prioridade de saúde mundial em 2017, com ações focadas em aprimorar prevenção, diagnóstico e tratamento da patologia (CECCONI et al., 2018).

A sepse pode surgir de diferentes insultos infecciosos diferentes, sendo por muitos anos seu diagnóstico baseado em critérios de inflamação (ou síndrome de resposta inflamatória sistêmica – SIRS). Os novos critérios, de 2016, focam mais na disfunção orgânica do que na inflamação, aumentando sua especificidade (SINGER et al., 2016).

Modelos fisiopatológicos propostos envolvem respostas imunológicas diferentes em cada indivíduo, de forma heterogênea e complexa, desde proposição sobre uma resposta proinflamatória exacerbada e incontrolável, a alterações de recrutamento leucocitário e seu sequestro fora do sítio de infecção com a ativação inflamatória sistêmica, ou ainda mecanismos de resposta anti-inflamatória sustentada após a hiperinflamação inicial, que também pode acontecer de forma exagerada e imunossupressora. Ainda são sugeridos padrões de apoptose relacionado ao evento anti-inflamatório e de disfunção orgânica relacionada a “atordoamento” ou “hibernação” celular (devido à alteração vascular relacionada à sepse e ao estado de baixa oferta de oxigênio resultante). Ocorreria assim disfunção mitocondrial por incapacidade de uso de oxigênio pela mesma, com menor produção de adenosina trifosfato. Para manter sua viabilidade, a célula reduziria o consumo de oxigênio, diminuindo funções não essenciais, ou seja, um estado “hibernante” (YUKI; MURAKAMI, 2015).

Dessa forma, justifica-se sua definição mais recente como síndrome, com disfunção orgânica ameaçadora à vida, devido a uma resposta inflamatória desregulada frente à infecção (SINGER et al., 2016).

Apesar do alto impacto apresentado pela sepse durante sua fase aguda, com alta mortalidade (e principal causa de óbito após insulto infeccioso), com a melhoria dos sistemas, tecnologias e recursos em saúde, vivemos agora um momento diferente. Há desvio da oneração da doença da fase aguda, para cuidados em caráter crônico, com um maior número de pacientes sobreviventes após sepse retornando às suas vidas habituais. Com isso, uma nova entidade vem sendo descrita, a “Síndrome Pós Terapia Intensiva” (em inglês – *Post Intensive Care Syndrome*, ou PICS), ressaltando que, além da mortalidade, a qualidade de vida deve também ser um grande

objetivo a ser alcançado pelos cuidados de saúde. A PICS refere-se à alteração cognitiva e/ou incapacidade física após período de internação e tratamento em unidade de terapia intensiva. Apesar de pouco reconhecida, tem potencial para grande impacto na qualidade de vida dessa população (HUANG et al., 2018).

Dois estudos (GALLOP et al., 2015; HUANG et al., 2018), realizados com diferentes metodologias e realizados em vários países, focando na PICS relativa à sepse, encontraram diversos desafios vividos pelos sobreviventes, desde físicos a psicológicos (entre eles, dificuldades em atividades diárias como ler ou realizar tarefas de casa, dores, problemas respiratórios, musculoesqueléticos e digestivos). Referem ainda uma importante insatisfação com a informação e suporte de reabilitação após a desospitalização, ou seja, uma área de importante potencial para melhorias.

Tudo isso mostra a importância da sepse, como afecção de saúde pública, corroborando a visão da OMS em torná-la prioridade mundialmente em 2017 (CECCONI et al., 2018).

Em pacientes com hemorragia subaracnoide, sua incidência varia entre diferentes estudos, com 10 a 20% descritos. Possui também associação com um pior desfecho nos pacientes acometidos por ela, em poucos estudos observacionais (FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004).

### **1.3 Papel Da Infecção E Inflamação Na Hemorragia Subaracnoide**

Uma das características da hemorragia subaracnoide é a intensa resposta inflamatória sistêmica, que ocorre em até 83% dos pacientes, descrita como associada às diversas lesões secundárias inerentes a hemorragia, e também associada a maior mortalidade (FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004). Essa inflamação exacerbada, que inclui o sistema nervoso central, seria então outro mecanismo de lesão neuronal, contribuindo às outras causas associadas à história natural da doença.

O sangue e, como resultado, os produtos de degradação da hemoglobina concentrados no espaço subaracnoide precipitam a atividade inflamatória, o que também ocorre no cérebro secundariamente à isquemia e outras formas de injúria encefálica. Assim, há um interesse crescente no estudo da fisiopatologia da neuroinflamação após a hemorragia subaracnoide. A presença de biomarcadores inflamatórios está associada à isquemia cerebral tardia e desfecho desfavorável (DE OLIVEIRA MANOEL; MACDONALD, 2018). Existem também evidências de que a

neuroinflamação possui um papel importante na lesão neuronal relacionada à HSA, tanto na fase aguda como na fase crônica (LUCKE-WOLD et al., 2016).

Há aparente relação entre a inflamação e a presença de vasoespasmos. Injeção de substâncias proinflamatórias no espaço liquórico sabidamente produz vasoespasmos, mesmo sem a presença de produtos da degradação da hemoglobina. Evidências mostram ainda que, clinicamente, existe uma relação temporal, e proporcional, entre o início da atividade inflamatória e o vasoespasmos da circulação cerebral, o que reforça a hipótese de causalidade (LUCKE-WOLD et al., 2016).

A patogenia da resposta inflamatória nesses casos ainda não é bem elucidada, mas teoriza-se partir da liberação intensa de catecolaminas (como adrenalina) e interleucinas, que levam a aumento de temperatura, frequência cardíaca e respiratória, além de leucocitose (FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004). A elevação abrupta da pressão intracraniana e hipoperfusão cerebral resultante iniciam uma cascata de eventos inflamatórios com ativação plaquetária e aumento da expressão de moléculas de adesão endoteliais, culminando em trombose, isquemia e edema, tríade conhecida pela lesão cerebral precoce (FRONTERA et al., 2017). Os produtos da degradação eritrocitária se acumulam ao longo do tempo com a deposição de hemoglobina, que será então metabolizada. Resultantes dessa metabolização, como metemoglobina, heme e hemina, quando situados no espaço subaracnoide, ativam receptores *toll-like 4* e, por conseguinte, a cascata inflamatória, que irá causar a lesão cerebral. A hemina ainda está associada a um desequilíbrio entre radicais oxidantes e antioxidantes (DE OLIVEIRA MANOEL; MACDONALD, 2018; LUCKE-WOLD et al., 2016).

Células imunomoduladoras no sistema nervoso central, como a micróglia, são ativadas e, por sua vez, aumentam a expressão de diversas moléculas de adesão no endotélio, levando ao acúmulo de células inflamatórias ao espaço subaracnoide. Macrófagos e neutrófilos, então, iniciam a fagocitose da hemoglobina degradada. Apesar de essenciais para a recuperação neuronal, essas células podem ficar aprisionadas no espaço subaracnoide devido a alterações no fluxo de líquido cefalorraquidiano (LCR ou líquor) e recuperação da barreira de *tight junctions* endoteliais. Uma vez confinadas a esse espaço, sofrem desgranulação, liberando diversas substâncias proinflamatórias e vasoativas (incluindo endotelinas e radicais oxidativos), que não se restringem a esse local, e se difundem pelo sistema nervoso central, levando também a cerebrite e vasoconstrição, com liberação de citocinas inflamatórias, moléculas de

adesão endoteliais e ativação do sistema complemento por todo o encéfalo (DE OLIVEIRA MANOEL; MACDONALD, 2018; LUCKE-WOLD et al., 2016).

Há uma ativação da resposta inflamatória de forma sistêmica após a HSA, o que pode ser observado por meio do aumento das citocinas circulantes, tanto no sistema nervoso central quanto séricas, entre elas interleucina (IL) 1, IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF) alfa (DE OLIVEIRA MANOEL; MACDONALD, 2018; LUCKE-WOLD et al., 2016). Clinicamente esse processo envolve febre, taquipneia, taquicardia e leucocitose ou leucopenia. Esses são os componentes da resposta inflamatória sistêmica, que é definida pela presença de dois ou mais dos seguintes: temperatura menor que 36 graus Celsius ou maior que 38, frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto, frequência respiratória maior que 20 incursões por minuto e contagem de leucócitos no sangue menor que 4000 ou maior que 12000 por milímetro cúbico (A CABRITA; PINHEIRO; MENEZES FALCÃO, 2018).

Tais sinais clínicos estão possivelmente associados à tempestade de citocinas liberadas (LUCKE-WOLD et al., 2016). A síndrome inflamatória é bastante inespecífica e reflete interações complexas entre inflamação, coagulação, ativação simpática e disfunção endotelial. Esse processo gera e perpetua a hipoperfusão tecidual, o que compromete a oferta de oxigênio aos tecidos, levando à disfunção orgânica (AIRD, 2003). Além disso, a liberação intensa de catecolaminas pode induzir alteração nas funções cardíaca e pulmonar (DE OLIVEIRA MANOEL; MACDONALD, 2018; FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004).

A inflamação ainda é intimamente relacionada à adesão plaquetária, ativação da cascata da coagulação e consequente formação de microtrombos e posterior isquemia, mecanismo de lesão secundária já descrita na HSA (DE OLIVEIRA MANOEL; MACDONALD, 2018; FRONTERA et al., 2017). Vem sendo sugerido que além do estreitamento arterial, a microtrombose também possui participação importante na patogênese da DCI. Consiste em agregados de plaquetas e fibrinas, frequentemente com leucócitos associados. A formação desses microtrombos é resultante da ativação de cascatas primárias e secundárias da hemostasia e inibição da fibrinólise (BOLUIJT et al., 2015). A cascata inflamatória é amplificada pela atividade plaquetária, com liberação de citocinas e quimiocinas que promovem adesão leucocitária. Essas células inflamatórias, juntamente com as plaquetas ativadas, contribuem para a progressão da disfunção endotelial, perpetuando o ciclo de microtrombose e inflamação, mesmo



que anatomicamente distante do local de ruptura do aneurisma (DE OLIVEIRA MANOEL; MACDONALD, 2018; FRONTERA et al., 2017).

Existe a hipótese de que a superfície adventícia das arteríolas cerebrais libere fator tecidual devido à resposta inflamatória causada pelo sangue no espaço subaracnoide, e que esse fator tecidual quando aumentado leve a um evento localizado de coagulação intravascular disseminada (BOLUIJT et al., 2015).

Em um estudo prospectivo com 127 pacientes, tanto a ativação plaquetária, medida por meio de tromboelastografia, quanto a atividade inflamatória, mensurada por meio de níveis séricos de proteína C-reativa, biomarcador inflamatório, foram maiores nos grupos com maior incidência de lesão cerebral precoce, isquemia cerebral tardia, bem como morte ou sequela neurológica grave. Houve ainda um efeito dose-resposta, com as variáveis de interesse cada vez maiores conforme a maior gravidade da hemorragia subaracnoide (FRONTERA et al., 2017).

Foi demonstrado que pacientes com DCI tem níveis séricos maiores de fator de von Willebrand e fator de ativação plaquetária entre cinco a nove dias após o sangramento, fator tecidual no LCR entre cinco a nove dias após o ictus, e aumento plasmático de D-dímero entre onze e catorze dias após a hemorragia. Entretanto, a baixa qualidade e número de estudos envolvendo essas relações não permitem um nível de evidência robusto que sugira forte associação entre esses dados. O significado do D-dímero aumentado nesse período ainda permanece incerto (BOLUIJT et al., 2015).

Na hemorragia subaracnoide, febre e resposta inflamatória podem aparecer sem infecção e sepse. Igualmente, também podem aparecer disfunções orgânicas decorrentes da própria doença de base, e não relacionadas a um possível infecção – como exemplo mais recorrente, a disfunção neurológica devido a lesão cerebral da hemorragia, disfunção pulmonar (edema pulmonar neurogênico, relacionado a descarga simpática acelerada, com aumento da pressão arterial, bradicardia e aumento do retorno venoso, resultando em congestão pulmonar com edema intersticial e transudato intra-alveolar) (ŠEDÝ; KUNEŠ; ZICHA, 2015) ou ainda disfunção cardíaca grave (miocárdio atordoado) por mecanismos, entre eles, também a tempestade adrenérgica relacionada à doença (KERRO; WOODS; CHANG, 2017). Tudo isso dificulta o diagnóstico de sepse nesse grupo particular de pacientes, seja com o uso de critérios antigos, ou com os novos critérios de 2016 usando a disfunção orgânica com o escore SOFA.

## 1.4 Sepses Na Hemorragia Subaracnoide

Além da lesão cerebral primária causada pela própria hemorragia, a sepsis vem sendo cada vez mais apontada como fator de risco independente para mortalidade e mau prognóstico funcional, independentemente da doença crítica de base (SINGER et al., 2016).

Cerca de 30% dos pacientes internados com HSA irão desenvolver algum tipo de infecção nosocomial. As infecções mais comumente relatadas são pneumonia, infecção do trato urinário e infecção de corrente sanguínea. Cada infecção nosocomial prolonga a internação em cerca de 5-7 dias (CONNOLLY et al., 2012).

A sepsis pode surgir de diferentes insultos infecciosos, sendo por muitos anos seu diagnóstico baseado em critérios de inflamação. Até 2016, o diagnóstico de sepsis era definido pela suspeita de infecção associada a inflamação sistêmica, com a presença de dois ou mais critérios de SIRS: temperatura menor que 36 graus Celsius ou maior que 38 graus, frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto, frequência respiratória maior que 20 incursões por minuto, e contagem de leucócitos no sangue menor que 4000 ou maior que 12000 por milímetro cúbico. Em 2016 a mudança de critérios diagnósticos foca na disfunção orgânica, aumentando sua especificidade (A CABRITA; PINHEIRO; MENEZES FALCÃO, 2018; CECCONI et al., 2018; SINGER et al., 2016).

Em todo caso, o diagnóstico de sepsis é dificultado nos pacientes com hemorragia subaracnoide, devido à elevada incidência de SIRS (ocorrendo em até 83% dos pacientes e associada a maior mortalidade) e a pouca compreensão, até o momento, do papel dos biomarcadores para o diagnóstico e acompanhamento da sepsis nos pacientes neurológicos criticamente enfermos (FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004).

No contexto da HSA, a resposta inflamatória e disfunções orgânicas podem acontecer pela própria doença, e não secundárias a um quadro infeccioso. Essa situação leva a um dilema clínico, com dificuldade no diagnóstico de infecções e possível excesso no uso de antibioticoterapia empírica, devido à grande dificuldade de diferenciação entre síndrome de resposta inflamatória sistêmica e sepsis nesse grupo de pacientes. Para auxiliar nesse desafio diagnóstico alguns biomarcadores, como a procalcitonina (que em estudos prévios vem apresentando boa sensibilidade e valor preditivo para esse diagnóstico), vêm sendo estudados como potenciais marcadores de

diferenciação entre SIRS e sepse, entretanto seus dados ainda são limitados na população neurocrítica. A incidência de sepse nesse grupo de pacientes varia de 10 a 20%, associada a um pior desfecho, tornando-se um problema ainda maior, então, nessa coorte com alta vulnerabilidade (FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004). Entretanto, esses dados são derivados de estudos retrospectivos, de forma geral, ou com definições imprecisas de infecção e sepse. Assim, tornam-se vitais seu diagnóstico e tratamento correto, vista a já alta morbimortalidade da condição inicial.

Assume-se, então, extrema relevância no estudo da incidência de sepse nesses pacientes e seu impacto no desfecho. Não existem dados epidemiológicos sobre hemorragia subaracnoide em coorte brasileira extensa e com uso de critérios atuais de sepse.

O Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer é uma unidade de referência para HSA e recebe pacientes de toda a rede pública de saúde, majoritariamente estadual, mas também de todo o território nacional. Localizado na cidade do Rio de Janeiro, possui um alto volume de pacientes com a doença. Além de unidade de terapia intensiva especializada, possui também ambulatório para reavaliação e acompanhamento de pacientes após a alta hospitalar, o que possibilita a captação de dados para a investigação.

Dessa forma, foi proposta a condução de um estudo de coorte para definir a incidência e o impacto no prognóstico da sepse em pacientes portadores de HSA, com a utilização de critérios atualizados, visando possibilitar o estabelecimento das bases para futuras intervenções voltadas para prevenção e tratamento desta afecção grave e frequente.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Definir fatores neurológicos e sistêmicos associados a desfechos vitais e funcionais em pacientes com hemorragia subaracnoide aneurismática.

### **2.2 Objetivos Específicos**

1) Realizar uma revisão sistemática e meta-análise para calcular a incidência da lesão cerebral precoce e seu impacto no desfecho funcional dos pacientes com hemorragia subaracnoide.

2) Realizar um estudo de coorte, prospectivo, para calcular a incidência de sepse em pacientes com hemorragia subaracnoide, bem como seu impacto no desfecho funcional desses pacientes.

### **3 EFFECT OF EARLY BRAIN INFARCTION AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

#### **3.1 Apresentação**

O seguinte artigo, intitulado “Effect of early brain injury after subarachnoide hemorrhage: a systematic review and meta-analysis”, versa sobre o impacto da lesão cerebral precoce no desfecho da hemorragia subaracnoide. Essa injúria foi escolhida como exposição dada a escassez de estudos dessa temática na literatura. Uma vez que seu diagnóstico requer atendimento precoce de pacientes com hemorragia subaracnoide dentro das primeiras 72 horas, devido à sua própria definição (KUSAKA et al., 2004), a metodologia escolhida de revisão sistemática possibilitou adquirir mais informações sobre esse tipo de lesão, o que não seria objeto de estudo possível na coorte prospectiva dado o caráter da instituição – o Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, caracterizado como centro de referência, apesar de receber pacientes de toda a rede de saúde pública do país (majoritariamente estadual), como os recebe por transferência, dificilmente consegue captá-los dentro das primeiras 72 horas.

Foi publicado em 2018 na revista World Neurosurgery – doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.037.

## **Effect of early brain infarction after subarachnoid haemorrhage - A systematic review and meta-analysis**

Bruno Gonçalves<sup>\*a</sup> MD brunogs@gmail.com, Ricardo Turon<sup>a</sup> MD ricardotur@uol.com.br, Antenor Mendes<sup>a</sup> MD antenor.mendes@uerj.br, Nivea Melo<sup>a</sup> BSN n.melo.souza@gmail.com, Paula Lacerda<sup>a</sup> BSN paula.lacerda2006@hotmail.com, Pedro Brasil<sup>b</sup> PHD emmanuel.brasil@gmail.com, Fernando Augusto Bozza<sup>b</sup> MD PHD bozza.fernando@gmail.com, Pedro Kurtz<sup>a</sup> MD PHD kurtzpedro@mac.com, Cassia Righy<sup>a,b</sup> MD PHD cassiarighy@gmail.com

a - Paulo Niemeyer State Brain Institute, Intensive Care Unit

Rua do Rezende 156, Rio de Janeiro, Brazil

b - Oswaldo Cruz Foundation, National Institute of Infectology

Avenida Brasil, 4365, Rio de Janeiro, Brazil

\* Corresponding author. Email: brunogs@gmail.com

### **Abstract**

Objective: Aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) is an acute cerebrovascular event that leads to devastating consequences. Early brain infarction (EBI) develops very early, within the first 72 hours after bleeding, but may have a significant impact on long-term outcomes. The incidence and impact of EBI in the prognosis of aSAH remain uncertain. We performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the incidence of EBI in patients with aSAH and determine the effect of EBI on mortality and functional outcomes. Methods: We performed a systematic review and meta-analysis.

Inclusion criteria were: Studies that performed a brain imaging study up to 72 hours of haemorrhage; both computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI); and included a description of the findings of the brain imaging study (whether an infarct was present or not). Results: Ten studies that met the criteria were included. The incidence of EBI was 17%. The risk ratio (RR) for 3-month mortality was 2.18 (95% CI 1.48 - 3.30). The overall RR for poor outcome was 2.26 (95% CI 1.75 - 2.93). Conclusions: EBI plays an important role in the outcome of patients with aSAH. Its significant impact could represent a new therapeutic frontier for improving outcomes of these patients.

#### Keywords

brain infarction; brain ischaemia; brain injuries; subarachnoid haemorrhage; subarachnoid haemorrhage outcomes

### **3.2 Introduction**

Aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) is an acute cerebrovascular event that leads to devastating consequences. The mortality due to aSAH is high, and survivors may develop major neurologic disability (1, 2).

Mortality from SAH can be as high as 15% prior to hospital admission and may reach 40 to 45% 30 days after bleeding. The incidence of aSAH ranges from 6 to 11/100,000 people per year and accounts for 5% of all strokes. Approximately 70% of

all people with aSAH will either die or require help with daily activities at six months after the initial injury (1, 2).

Delayed cerebral ischaemia (DCI) has been described as the most important factor associated with poor functional outcome and mortality in patients who survive the initial haemorrhage, albeit preventable (2). While vasospasm is considered the main known cause of DCI, other mechanisms may play a role, such as microembolism, microthrombi and cortical spreading depression (2, 3, 4). However, DCI is not the only determinant of the outcome. Recently, early brain injury has emerged as a potential risk factor for poor outcome. Its nature is still poorly understood; however, it seems to be a composite of ischaemia, oedema and poor cerebral perfusion.

The term early brain injury has only recently been described, and it refers to a brain injury that develops within the first 72 h after the ictus (5). Therefore, it refers to the events that occur in the brain before the development of delayed ischaemia, and it probably has an alternative pathophysiology. Currently, early brain injury is being extensively studied, and its mechanisms are only beginning to be understood. It appears that early brain injury occurs as a combination of physiologic insults to the brain, which results in global ischaemia, blood-brain barrier (BBB) breakdown, edema, and cellular death signalling (6).

In animal models, studies have shown that the early haemodynamic changes and severe intracranial hypertension associated with reduced cerebral perfusion pressure (CPP) are present early after bleeding. Thus, ischemia may develop soon after aSAH and lead to early brain injury (7).

Regardless of the mechanism, cerebral infarction is the final manifestation of multiple pathways of neuronal lesion and could therefore account for the many mechanisms of initial brain injury.



Although this neuronal injury develops very early in the course of the disease, it may have a significant impact on long-term outcomes. The incidence and impact of early brain infarction (EBI) in the prognosis of aSAH patients remain uncertain. Therefore, we performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the incidence of EBI in patients with aSAH (since it is an objective measure of the initial injury) and to determine the effect of EBI on SAH mortality and functional outcomes.

### **3.3 Material And Methods**

#### **3.3.1 Search strategy and selection criteria**

We carried out a systematic review and meta-analysis of articles using the methodology recommended by the Cochrane Collaboration (8), and we prepared this study according to the PRISMA statement (9). Two investigators (BG and NM) independently conducted a systematic electronic search on PubMed up to December 2015. There was no language restriction. The following terms were used:

-(early[All Fields] AND "brain injuries"[MeSH Terms]) AND hemorrhage, subarachnoid[MeSH Terms]

-((early brain injury[Title/Abstract]) AND subarachnoid hemorrhage[Title/Abstract])

-((brain ischemia[MeSH Terms]) OR brain infarction[MeSH Terms]) AND subarachnoid hemorrhage[MeSH Terms]

-((brain infarction[Title/Abstract]) OR brain ischemia[Title/Abstract]) AND subarachnoid hemorrhage[Title/Abstract]

-((cerebral ischemia[MeSH Terms]) OR cerebral infarction[MeSH Terms]) AND sub-arachnoid hemorrhage[MeSH Terms]

-((cerebral infarction[Title/Abstract]) OR cerebral ischemia[Title/Abstract]) AND sub-arachnoid hemorrhage[Title/Abstract]

Additionally, a manual search of the reference lists of the retrieved articles, relevant review articles, and personal files was conducted.

The inclusion criteria were as follows: studies that evaluated aSAH patients within 72 hours after bleeding; performed a brain imaging study up to 72 hours of haemorrhage; both computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI); and included a description of the findings of the brain imaging study (whether an infarct was present or not).

After the initial search, each investigator (BG and NM) chose articles for a full text review and, ultimately, data extraction. When necessary, a third investigator (CS) resolved any disagreements between the investigators on the chosen articles.

The protocol was published in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO identifier: CRD42016033616).

### 3.3.2 Data extraction and study quality assessment

The following variables were collected from the selected studies, when available:

- (1) Study identification (title, year, authors, journal, inclusion and exclusion criteria used, type of brain imaging study – CT or MRI - and the timing of the brain imaging – pre- or post the procedure of aneurysm repair, whether surgical or endovascular).

(2) Evidence of brain infarction on brain imaging study.

(3) Clinical and demographic characteristics of the patients (age, gender, Glasgow Coma Scale on admission, Hunt-Hess, World Federation of Neurological Surgeons [WFNS], Fisher, Modified Fisher and aneurysm location).

(4) Long-term mortality, intensive care unit (ICU) mortality, hospital mortality, ICU length of stay, hospital length of stay and DCI.

(5) Functional outcome as well the timing of the measurement. The functional outcome was defined by the Glasgow Outcome Scale (GOS) and/or the modified Rankin scale (mRs).

Any discrepancies were resolved after discussion among the authors (BG, NM, CR). If data were not reported, we planned to contact the first or senior authors by email.

To assess the methodological quality of the included studies, the Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS) (10) was used. This approach has been validated for the assessment of non-randomized studies in systematic reviews and meta-analyses.

### 3.3.3 Definitions

We defined early brain infarction as the presence of brain infarction on an early brain image exam (performed up to 72 hours after aneurysm rupture). Evidence of acute brain infarction was used as defined and described by each author in the selected studies, on both CT (consisting of acute focal hypodensities, not related to edema from intracerebral bleeding), and MRI exams (restricted diffusion, consisting of

diffusion-weighted image high intensity areas and low signal on the apparent diffusion coefficient map).

We decided to use brain infarction as a marker of early brain injury as, in a parallel with DCI, the infarction is the end result of a multifactorial process, the final manifestation of multiple mechanisms of neuronal lesion. Additionally, evidence of infarction in brain imaging exams is strongly recommended as a research outcome in recent international guidelines by the Neurocritical Care Society. Likewise, as recommended, we used functional outcomes as a primary endpoint measurement. (11)

Patients were classified into two groups, those with EBI and those without EBI, and the outcome was later dichotomized into favourable and poor (poor outcome defined as GOS 1-3 or mRs 4-6).

#### 3.3.4 Statistical Analysis

The characteristics and outcomes in patients with and without EBI were reported. The primary outcomes were mortality and functional outcome (favourable or poor).

Dichotomous outcomes (death yes/no, favourable outcome yes/no) were reported as a risk ratio (RR) with a 95% confidence interval (95% CI), and outcomes reported as a continuous variable were evaluated as a standardized mean difference (SMD) with a 95% confidence interval (95% CI). The evaluation was carried out using a conventional Mantel-Haenszel fixed-effects meta-analysis. We assessed heterogeneity using the  $I^2$  statistic. Statistical analysis was performed using the programs R and Review Manager.

For mortality, the studies included in the meta-analysis had outcomes that were measured at the same time (mortality in 3 months) to avoid bias. For functional outcomes, however, since the studies were heterogeneous in the timing of this outcome measurement, we decided to include both 3- and 6-month outcomes in the analysis.

### **3.4 Results**

The first search resulted in 4,004 studies. After duplicates were excluded and relevant abstracts were found, 33 articles were selected for full text evaluation. Among these articles, 23 were excluded (7 had brain imaging without descriptions of the infarctions, 7 were review articles, 1 was a case report, 4 had brain imaging studies after 72 hours of bleeding, 1 studied a different pathology, and 2 did not have any brain imaging studies). Among the excluded studies, one study did fit the inclusion criteria (Siironen et al.) (12); however, it was based on the same patient cohort as another included study (Juvela et al.) (13). The authors decided to use the study that provided more extensive data.

Ten studies that met the inclusion criteria were included in the analysis. The flow-chart of study selection and the reasons for exclusion are depicted in Figure 3.1.

#### **3.4.1 Study characteristics**

The ten studies included in the meta-analysis are detailed in Table 3.1. The study populations ranged from 38 to 632 patients. Four studies (15, 16, 20, 22) used MRI and six (13, 14, 17, 18, 19, 21) performed CT scans as the method of brain

imaging. Seven studies (13, 14, 15, 16, 18, 20, 21) described functional outcomes, four described 3-month mortality (13, 12, 15, 20), and two studies described mortality on a different time frame (16, 19). Two studies (17, 22) did not report any outcome of interest. Among those that described functional outcomes, five measured them after 3 months (13, 14, 15, 18, 20), and one study (21) measured them on hospital discharge and after 6 months. In one study, the timing of the outcome measurement was not available (16).

Details on the methodological quality of the included studies according to MINORS are provided in Figure 3.2.

### 3.4.2 Main outcomes

The incidence of EBI was 17%. When comparing the method of diagnosis used in the studies, the frequency of EBI in studies using CT was 14%, and it was 41% in studies using MRI. Figure 3.3 demonstrates the association between EBI and 3-month mortality and functional outcomes. The RR for 3-month mortality was 2.18 (95% CI 1.48 - 3.30) with no heterogeneity. The overall RR for a poor outcome was 2.26 (95% CI 1.75 - 2.93) with 58.6% heterogeneity. Excluding the study with the most heterogeneity influence (21), the RR is 1.94 (95% CI 1.61; 2.33) with 20.6% heterogeneity.

Subgroup analysis comparing the method of brain image (CT or MRI) was also performed. The RR for poor outcome when CT was used was 2.33 (95% CI 2.05; 2.64), and it was 3.48 (95% CI 1.77; 6.84) when MRI was used.

Another subgroup analysis performed included the timing of the brain image and EBI diagnosis (pre- or post-procedure of aneurysm repair, whether surgical

clipping or endovascular coiling), since infarction could come from the procedure of aneurysm repair itself, and thus, be a confounding factor. The RR for poor outcome when the image was performed post aneurysm repair was 1.88 (95% CI 1.48; 2.39). When the scan was performed before the aneurysm repair procedure, the RR was 2.59 (95% CI 2.23; 3.01). Out of the four studies which had pre-repair procedure brain imaging available for the meta-analysis, three described the infarction before any invasive procedure, even diagnostic angiography, meaning the infarction came from the bleeding itself and not as a complication of surgery or angiography with endovascular aneurysm repair. In all analyses, EBI was significantly associated with poor outcomes.

As expected, Poor Grade SAH (defined as WFNS or Hunt-Hess scores of 4 and 5), was associated with EBI, as shown in Figure 3.4, with an RR of 1.92 (95% CI 1.19; 3.11). Finally, there was a trend towards association between EBI and DCI with an RR of 1.69 (95% CI 0.99; 2.87).

### **3.5 Discussion**

A rather large incidence of EBI was detected in the meta-analysis (17%), especially when MRI is used as a method of diagnosis (41%). A higher incidence of EBI was expected in MRI studies since MRI has both a higher sensitivity and specificity for the detection of infarction than a CT scan, and it can provide earlier detection (23). However, studies with early MRI are more limited in number.

The meta-analysis results also show a significant association between EBI and increased mortality and poor functional outcome, with an RR of 2.18 for mortality and 2.26 for poor outcome. The association exists regardless of the method of brain scan

used and the timing (regarding aneurysm repair) of the exam. Poor Grade SAH is associated with EBI, as expected, since it denotes a more severe initial injury. Finally, there was a trend towards an association between EBI and DCI.

Our results suggest that the burden of a neuronal lesion that develops very early in the course of the disease is significant to long-term outcomes. This burden of the initial injury is also reflected on clinical scales of SAH (such as WFNS and Hunt-Hess) and their relation to clinical outcomes. Since therapies aimed at vasospasm and DCI have, so far, limited impact on outcome, it makes sense that another pathway of injury is in effect, which could be EBI. Therapies aimed at that stage of the disease could be associated with better outcomes for such a devastating pathology (24).

The term early brain injury, which refers to immediate cerebral damage within the first 72 hours after subarachnoid hemorrhage, was recently conceived, and it is understood as a multifactorial process (5). Fujii et al (24) describe acute global ischemia, altered ionic homeostasis, degradation of vascular integrity, excitotoxicity, thrombin activation, oxidative stress, inflammation, elevated matrix metalloproteinase (MMP) 9, and activation of the nitric oxide - nitric oxide synthase pathway as mechanisms involved in cell death and brain injury after SAH.

Thus, it can be surmised that the combination of early brain injury and delayed cerebral ischemia, not only the latter, is an important cause of mortality and morbidity following SAH (16).

We used brain infarction as a marker of early brain injury because (as is the case with DCI) infarction is the end result of a multifactorial process associated with neuronal lesion and could therefore account for the many pathways of initial brain injury. Also, it is rather difficult to measure early brain injury itself, as opposed to brain



infarction, which can be accurately detected and measured by different brain imaging methods.

Using SAH models in rabbits, Marbacher et al (25) showed that the degree of early injury, in terms of neuronal cell degeneration in both the hippocampal regions and the basal cortex, correlates with reduced CPP during SAH ictus. Neuronal injury was detected in both vulnerable and more resistant brain areas. Helbok et al (26) studied SAH patients with cerebral microdialysis (CMD) on the first days of the disease. CMD-MMP-9 levels were elevated early in patients who lost consciousness at ictus, in Hunt & Hess grade 5 patients, and in those with initial brain tissue hypoxia (that is, patients with a more severe initial injury). Both studies show that primary cerebral injury is indeed relevant and that mechanisms of cell death are already at work in the early phase of the disease.

While DCI and vasospasm have been major areas of interest for a long time, EBI is now taking its place as a field of interest due to its possible relationship with both outcome and DCI, and our results corroborate this hypothesis. Recently, a systematic review and meta-analysis has been published (27) on magnetic resonance imaging and ischemia after SAH. The authors identified an association between clinical condition on admission and early lesions (before 72 hours) and found that clinical condition and early lesions also correlate with DCI. Our data corroborate both findings.

This meta-analysis has limitations. First, although EBI is a factor in patients' outcomes from aneurysm rupture, other major confounders that add to the morbidity and mortality of the disease process - such as hydrocephalus, rebleeding, and DCI - cannot be considered in this analysis due to limited data, since we cannot use individual patient data or have access to these characteristics, as the studies were observational and not designed for this kind of evaluation. This represents an important

confounding bias, which could have impact on our results. Second, the functional outcome measurement was performed at different times in different studies, limiting its power to accurately measure the outcome. Third, in order to gather as much data as possible regarding the early phase of SAH, we had a broad inclusion criteria, which can limit the strength of our data as the studies were heterogeneous. Fourth, our search is at risk of selection bias, mainly due to language limitations (we limited the search to articles in English, Spanish and Portuguese), and only full-text publications, though we did search through “grey literature” as well, to broaden our search and reduce selection bias.

A study with a large cohort of patients that includes brain imaging on admission and as close to the bleeding as possible and a longer follow-up could help elucidate the matter even further. However, this systematic review raises a new question and perhaps shifts the current main concern from preventing DCI in SAH patients; it suggests that we look beyond and start focusing on primary resuscitation and early injury mechanics.

### **3.6 Conclusion**

In summary, based on the results of this meta-analysis, early brain infarction, which reflects an early injury to the brain after the initial bleeding, plays an important role in the outcome of subarachnoid hemorrhage patients and has a significant impact on both mortality and morbidity. This finding could represent a new therapeutic frontier for improving outcomes in these patients with such a devastating disease.

## REFERENCES

- 1 - van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007; 369 (9558):306-318.
- 2 - Flynn L and Andrews P. Advances in the understanding of delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage [version 1; referees: 4 approved]. *F1000Research*. 2015, 4(F1000 Faculty Rev):1200.
- 3 - Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: The emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3 (5):256–263.
- 4 - Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2016 Oct 14;20(1):277.
- 5 - Kusaka G, Ishikawa M, Nanda A, Granger DN, Zhang JH. Signaling pathways for early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004, 24:916–25
- 6 - Cahill J, Calvert JW, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26: 1341–1353.
- 7 - Sehba FA, Hou J, Pluta RM, Zhang JH. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol*. 2012, 97:1, 14-37

8 - Higgins J, Green S: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *The Cochrane Collaboration*, March 2011.

9 - Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009, 6:e1000097.

10 - Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*. 2003; 73:712–6.

11 - Diringier MN, Bleck TP, Claude Hemphill 3rd J, et al. Neurocritical Care Society: Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011;15:211–40.

12 - Siironen J, Porras M, Varis J, Poussa K, Hernesniemi J, Juvela S. Early ischemic lesion on computed tomography: predictor of poor outcome among survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2007;107:1074–1079.

13 - Juvela S, Siironen J. Early cerebral infarction as a risk factor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Eur J Neurol*. 2012;19(2):332–339.

14 - Schmidt JM, Rincon F, Fernandez A, et al. Cerebral infarction associated with acute subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2007;7(1):10–7.

15 - Sato K., Shimizu H., Fujimura M., Inoue T., Matsumoto Y. and Tominaga T. Acute-stage diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting outcome of poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(6):1110-20.

16 - Shimoda M, Hoshikawa K, Shiramizu H, et al. Early infarction detected by diffusion-weighted imaging in patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152:1197–1205.

17 - Moussouttas M, Boland T, Chang L, et al. Prevalence, timing, risk factors, and mechanisms of anterior cerebral artery infarctions following subarachnoid hemorrhage. *J Neurol.* 2013;260:21–9.

18 - Fu C, Yu W, Sun L, Li D, Zhao C. Early cerebral infarction following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: frequency, risk factors, patterns, and prognosis. *Curr Neurovasc Res.* 2013;10:316–324.

19 - Kumar A, Brown R, Dhar R, et al. Early vs delayed cerebral infarction after aneurysm repair after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2013;73:617–23.

20 - Frontera JA, Ahmed W, Zach V, et al. Acute ischaemia after subarachnoid hemorrhage, relationship with early brain injury and impact on outcome: a prospective quantitative MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:71–8.

21 - Jabbarli R, Reinhard M, Niesen WD, et al. Predictors and impact of early cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2015;22:941–7.

22 - Korbakis G, Prabhakaran S, John S, et al. MRI Detection of Cerebral Infarction in Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016;24(3):428-35 (published online 2015).

23 - Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44:870–947.

24 - Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. *Transl Stroke Res*. 2013;4:432–446.

25 - Marbacher S, Neuschmelting V, Anderegg L, et al. Early brain injury linearly correlates with reduction in cerebral perfusion pressure during the hyperacute phase of subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med Exp*. 2014 Dec;2(1):30.

26 - Helbok R, Schiefecker AJ, Beer R, et al. Early brain injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multimodal neuromonitoring study. *Crit Care*. 2015;19:75.

27 - van der Kleij LA, De Vis JB, Olivot JM, et al. Magnetic Resonance Imaging and Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017 Jan;48(1):239-245.

### 3.8 Tables and figures

Table 3.1 - List of all studies included in the meta-analysis

Study	Brain Imaging exam	Timing of exam	N (No EBI)	N (EBI)	Mortality (No EBI)	Mortality (EBI)	Non-Favourable Outcome (No EBI)	Non-Favourable Outcome (EBI)
Schmidt et al (14), 2007	CT	pre-op	470	17	103	9	186	12
Sato et al (15), 2010	MRI	pre-op	7	31	0	4	0	20
Shimoda et al (16), 2010	MRI	pre-op	78	7	NA	NA	10	4
Juvela et al (13), 2011	CT	post-op	114	59	9	6	24	29
Moussouttas et al (17), 2012	CT	pre-op	459	15	NA	NA	NA	NA
Fu et al (18), 2013	CT	post-op	178	65	NA	NA	62	39
Kumar et al (19), 2013	CT	post-op	176	29	NA	0	NA	NA
Frontera et al (20), 2015	MRI	pre and post-op	21	40	1	5	3	12
Jabbarli et al (21), 2015	CT	pre-op	496	136	NA	NA	134	103
Korbakis et al (22), 2015	MRI	pre and post-op	36	20	NA	NA	NA	NA

Figure 3.1 - Study selection flow-chart

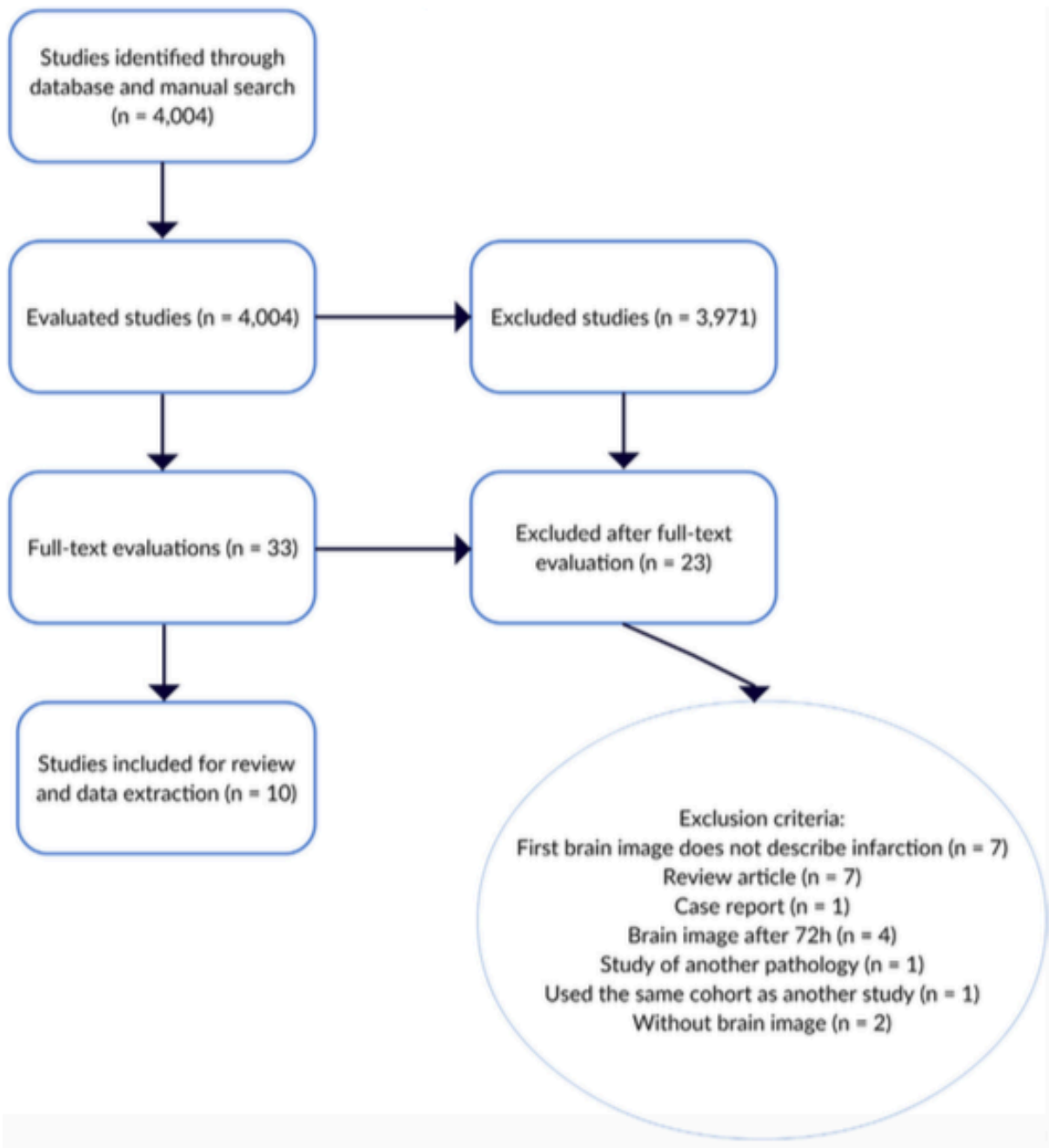




Figure 3.2 - Methodological assessment according to MINORS

	Clear stated aim	Consecutive inclusion	Prospective data collection	Appropriate endpoint	Unbiased endpoint assessment	Appropriate follow-up	Losses to follow-up	Prospective calculation of study size	Contemporary control group	Baseline equivalence	Adequate statistical analyses		
2015 - Korbakis	+	+	+	+	?	+	?	?	+	+	+	+	18
2015 - Jabbarli	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	22
2015 - Frontera	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	22
2013 - Kumar	+	+	+	+	?	+	×	?	+	+	+	+	19
2013 - Fu	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	24
2012 - Moussouttas	+	+	+	+	×	+	+	?	+	+	+	+	21
2011 - Juvela	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	22
2010 - Shimoda	+	+	+	+	+	?	+	?	+	+	+	+	20
2010 - Sato	+	+	+	+	?	+	?	?	+	+	+	+	18
2007 - Schmidt	+	+	+	+	×	+	+	?	+	+	+	+	21

+ Reported and adequate    × Reported and inadequate    ? Not reported

Figure 3.3 - Association of EBI x 3-month mortality (A) and EBI x functional outcome

(B)

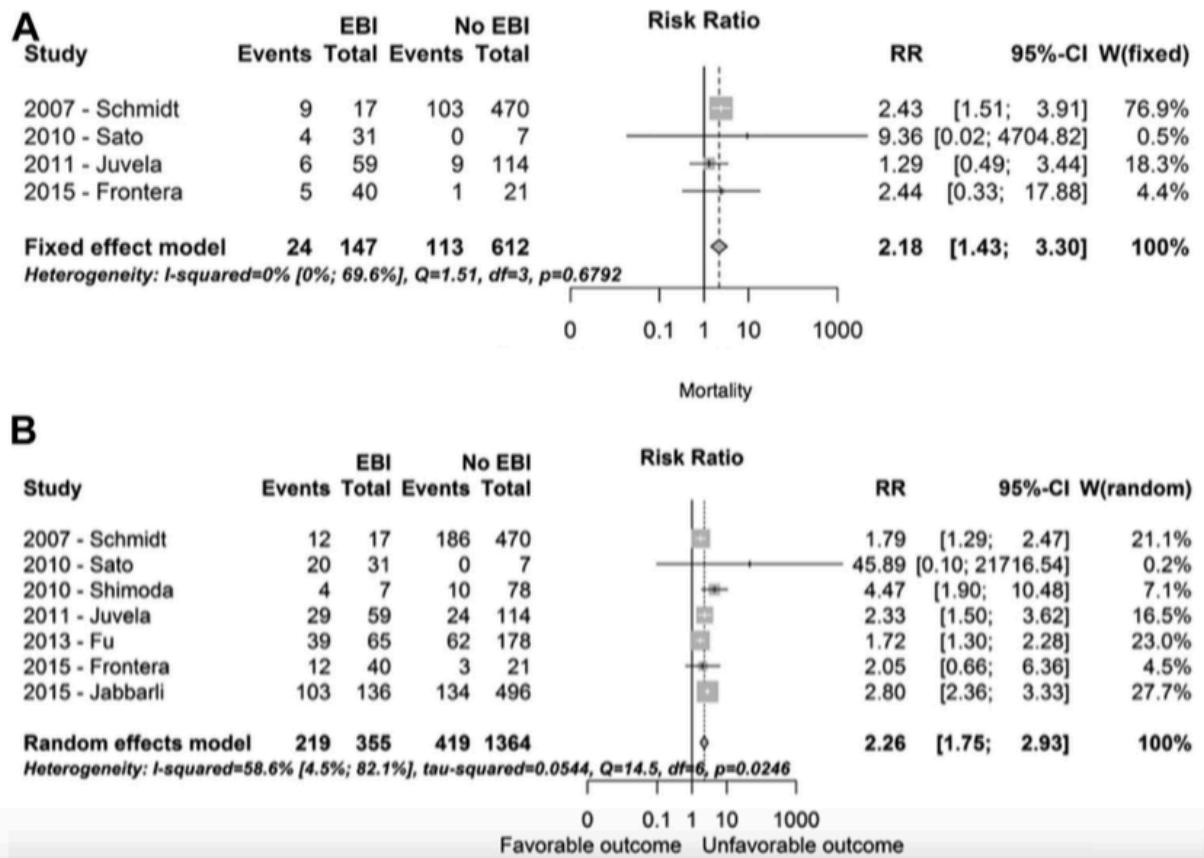
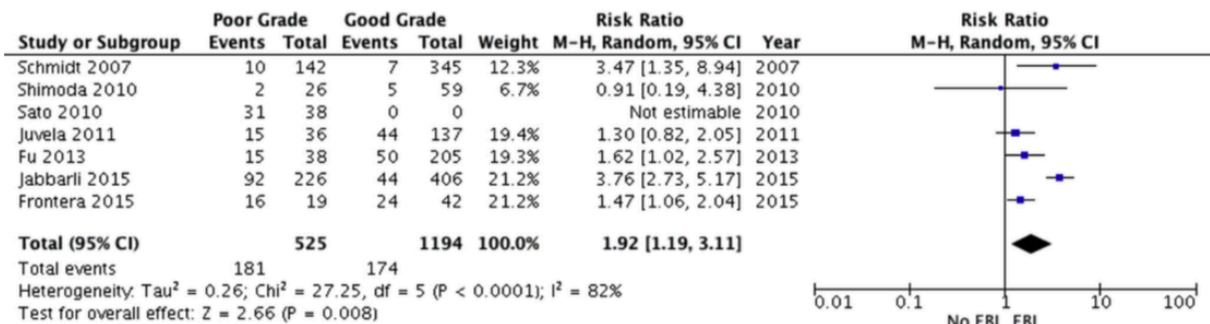


Figure 3.4 - Association of Poor Grade SAH and EBI



## **4 INCIDENCE AND IMPACT OF SEPSIS ON LONG-TERM OUTCOMES AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY**

### **4.1 Apresentação**

O seguinte manuscrito, intitulado “Incidence and impact of sepsis on long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study”, encontra-se em processo de submissão para a revista *Critical Care*, com fator de impacto 6,547. Trata-se de coorte prospectiva, com dados coletados ao longo de dois anos, em pacientes com hemorragia subaracnoide aneurismática admitidos na unidade de terapia intensiva do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer. O desfecho primário consistiu no desfecho funcional, por meio da escala de Rankin modificada (VAN SWIETEN et al., 1988), com desfecho funcional ruim definido com graus 4 a 6 na escala (pacientes que não conseguem deambular sem auxílio). O seguimento foi realizado até 12 meses após o sangramento.

Uma vez que estudos prévios são retrospectivos, ou coortes com definições pouco precisas de infecção ou sepse, essa lacuna no conhecimento poderia ser preenchida através dessa coorte, onde foi possível avaliar a incidência e o impacto da sepse no desfecho desses pacientes, com o uso de critérios bem estabelecidos, tanto de infecções como da própria sepse (SINGER et al., 2016).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fundação Oswaldo Cruz – CAAE: 52532815.4.0000.5262.

## **Incidence and impact of sepsis on long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: A prospective observational study**

Bruno Gonçalves, Pedro Kurtz, Ricardo Turon, Thayana Santos, Marco Prazeres, Fernando Augusto Bozza, Cássia Righy

### **Abstract**

**Background:** Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is an acute cerebrovascular disease with high mortality and long-term functional impairment among survivors. Approximately 30% of patients with SAH will develop nosocomial infections, and the incidence of sepsis varies between 10 and 20%. However, most of the data available are derived from retrospective studies or cohorts with imprecise definitions of infections or sepsis. The objective of this investigation was to define the incidence of sepsis, diagnosed prospectively with Sepsis 3 criteria, and its impact on mortality and functional outcomes of patients with SAH. **Methods:** We prospectively included all adult patients admitted to the Intensive Care Unit of Paulo Niemeyer State Brain Institute, with aneurysmal SAH, between April 2016 and May 2018. Daily clinical and laboratory follow-up were analyzed during the first 14 days, with data collected on Sepsis, according to the Sepsis 3 criteria and the presence of infection according the Center for Disease Control and Prevention criteria. Main outcome was the functional outcome, using the Modified Rankin Scale (mRs), assessed at the hospital discharge and after 3, 6 and 12 months. **Results:** One hundred forty-nine patients were enrolled. The incidence of sepsis was 28%. Multivariable logistic regression analysis revealed that death or functional dependence (defined as mRs of 4 to 6) at hospital discharge were

independently associated with sepsis (OR 3.4, 95% CI 1.16 – 9.96,  $p = 0.026$ ) even after controlling for WFNS (OR 4.66, 95% CI 1.69 – 12.88,  $P = 0.003$ ), hydrocephalus (OR 4.55, 95% CI 1.61 – 12.85,  $P = 0.004$ ) and DCI (OR 3.86, 95% CI 1.39 – 10.74,  $P = 0.01$ ). Mortality rates on long-term follow up were significantly different in septic and non-septic groups (log rank test  $p < 0.0001$ ). Mortality on septic patients was 52.5%, and on non-septic patients was 16%. Conclusion: Sepsis plays a significant role on the outcome of patients with SAH, affecting both mortality and long-term functional outcomes. Combining high-level neurocritical care management of neurological complications and optimal diagnosis and management of sepsis may effectively reduce secondary brain injury and improve patients' outcomes after SAH.

Keywords: Subarachnoid Hemorrhage. Sepsis. Infection. Cerebral Infarction. Critical Care Outcomes.

## 4.2 Background

Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is an acute cerebrovascular disease with devastating consequences, including high mortality and long-term functional impairment among survivors (1). Several brain-specific mechanisms of injury secondary to SAH have been associated with worse functional outcomes, including early injuries, vasospasm and delayed cerebral ischemia (DCI), neuroinflammation, or impaired cerebral autoregulation, among others (2–6). However, there are few options on treating or preventing such complications of SAH. On the other hand, systemic (and potentially preventable) complications such as nosocomial infections, sepsis, and organ dysfunction may also alter the course of the disease and worsen survival, and also

functional capacity (7). The incidence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) after SAH may be up to 83% of patients, and the incidence of sepsis varies between 10 and 20%, with a strong association with poor outcomes (8,9).

Aproximately 30% of patients with SAH will develop nosocomial infection during the course of hospitalization (10). However, most of the data available are derived from retrospective studies or cohorts with imprecise definitions of infections or sepsis. The diagnosis of sepsis is challenging in patients with SAH due to the high incidence of early SIRS and the lack of reliable biomarkers that can be used to differentiate SIRS and sepsis (8,9). Therefore, there is a risk of sepsis misdiagnosis, which can potentially lead to under or overtreatment in SAH patients. Considering the previously exposed, the objective of this investigation was to define the incidence of sepsis, diagnosed prospectively with Sepsis 3 criteria, and its impact on mortality and functional outcomes of patients with SAH.

## **4.3 Methods**

### **4.3.1 Design and setting**

We prospectively included all adult patients ( $\geq 18$  years) admitted to the Neurological Intensive Care Unit (ICU) of the Paulo Niemeyer State Brain Institute (Rio de Janeiro, Brazil) with aneurysmal SAH between April 2016 and May 2018. The Institute is a reference center for neurovascular diseases receiving about 70-100 SAH patients per year, from a state-wide public health care network in Brazil.

The present study was approved by the Ethics Review Board of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases - Oswaldo Cruz Foundation (Rio de

Janeiro). The data were deidentified by assigning each patient a unique study number. SAH was diagnosed by findings from the initial computed tomography (CT) scan or by xanthochromia in the cerebrospinal fluid if findings from the CT scan were normal. Patients who were admitted after 30 days of hemorrhagic ictus were excluded. We excluded patients that were pregnant or had life expectancy less than 48 hours after admission to the ICU.

#### 4.3.2 Clinical assessment

Demographic data, social and medical history, and clinical features at onset were obtained shortly after admission. Neurological status was assessed with the Glasgow Coma Scale (GCS) (11) and the World Federation of Neurological Surgeons Scale (WFNS) (12). Systemic disease severity was assessed with the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score (13). Admission and follow up computed tomography (CT) scans during hospitalization were evaluated by using the Modified Fisher Scale (14) and for the presence of global cerebral edema and infarction. Daily clinical and laboratory follow-up were analyzed during the first 14 days of hospitalization or up to the ICU discharge. Data were collected daily during the hospital stay by two investigators (T.S. and M.P.), using an electronic case report form (through Research Electronic Data Capture – REDCap). For all patients, the following daily evaluations were also performed: presence of SIRS, Sepsis or Septic Shock, according to the Sepsis 3 criteria (7); the presence of organ dysfunction using the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (15) and the presence of infection according to clinical and the Center for Disease Control and Prevention (CDC) criteria. The clinical variables and the diagnostic of infection and sepsis were validated both by the

research study team (B.G., R.T., P.K., C.R.) and through adjudication of an independent infectious diseases' specialist.

#### 4.3.3 Outcome assessment

Main outcome was the functional outcome, using the Modified Rankin Scale (mRs) (16). Scores were prospectively assessed at the hospital discharge and after 3, 6 and 12 months. Long-term outcomes (at 3, 6 and 12 months) were assessed by a telephone interview, validated for the mRs (17). The interviews were conducted three times during the course of the study, thus patients included in the final months of the study only have the three- or six-months follow-up. Loss of follow-up was considered in any patient without data available after hospital discharge. Functional outcome was dichotomized in poor outcome (mRs 4 to 6) and good outcome (mRs 0 to 3). Hospital complications after SAH were diagnosed by the clinical team and adjudicated by the research study team (B.G., R.T., P.K., C.R.) on a weekly basis. DCI was defined as otherwise unexplained clinical deterioration (such as a new focal deficit, decrease in level of consciousness, or both) or a new infarct shown on CT scan that was not visible on the admission or immediate postoperative CT scan, or both, after exclusion of other potential causes of clinical deterioration. Post-operative deterioration due to operative complications was defined as any neurological worsening or new infarct within 48 hours of aneurysm repair procedure. Other complications such as hydrocephalus (defined as need of cerebrospinal fluid drainage), rebleeding, vasospasm (defined by cerebral angiogram or transcranial Doppler) and seizures were also recorded. Aneurysm rebleeding was defined as an acute neurologic deterioration with a new hemorrhage apparent on CT scan.



#### 4.3.4 Statistical analysis

Data are presented as mean (standard deviation) or median (interquartile range) for continuous variables and as absolute numbers and percentages for categorical variables. Univariate associations were tested by using chi-square or Fisher's exact test for categorical variables, two-tailed t test for normally distributed continuous variables, and Mann–Whitney U test for non-normally distributed continuous variables. Logistic regression was used to test the association of sepsis to mortality and functional outcome using known predictors of poor outcome as covariates. An initial multivariable analysis was performed to determine the relationship between premorbid demographic and admission clinical and radiographic variables and in-hospital mortality, as well as functional outcome. After construction of the baseline model for prediction of mortality and unfavorable outcome, adjusted odds ratios for specific hospital complications, including sepsis, were calculated by adding each of these factors individually to the baseline model to evaluate their unique contribution. A Hosmer-Lemeshow test was used to test the goodness-of-fit of each model. All of the final models included age, gender and variables that remained significantly associated with the outcome variable. Potential multicollinearity between the parameters of the final regression model was assessed by calculating tolerance and variance inflation factor coefficients. A Kaplan-Meier survival curve was derived from a log-rank test, for the septic and non-septic groups. Significance was set at 0.05 for all analyses. All analyses were performed with commercially available statistical software (SPSS version 19.0; SPSS Inc., now part of IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

## 4.4 Results

### 4.4.1 Baseline characteristics

One hundred forty-nine patients were enrolled in the study. There were no patients admitted to the ICU that met the exclusion criteria during the period of the study. Age ranged from 22 to 79 (median 55), and most patients were female (109 – 73%). Patient demographic and baseline characteristics are detailed in Table 4.1. In-hospital mortality was 17% (25 patients) and 69 patients (46%) had poor outcome at hospital discharge (defined as mRs 4-6).

### 4.4.2 Incidence of sepsis, SIRS and infection

The incidence of sepsis was 28% (41 patients), and among those, 18 patients developed septic shock (12% of all patients, 44% of the septic patients). SIRS was present in 122 patients (82%). Median time between admission and the diagnosis of sepsis was 3 days (interval 1-14 days).

Among the 41 septic patients, the underlying infections were: nine episodes of ventilator-associated pneumonias (VAP), 9 nosocomial pneumonias, 8 tracheobronchitis, 3 meningitis/ventriculitis, 6 urinary tract infections, 2 bloodstream infections, 1 infected pressure ulcer and 3 indeterminate infections. Overall, fifty-six patients (38%) developed 60 infectious events (four patients had two distinct episodes of infection).

#### 4.4.3 Outcomes at hospital discharge

In the univariate analysis, age over 55 ( $p = 0.049$ ), infection ( $p < 0.0001$ ), sepsis ( $p < 0.0001$ ), poor-grade SAH (WFNS 4-5) ( $p < 0.0001$ ), modified Fisher 3-4 ( $p = 0.01$ ), hydrocephalus ( $p < 0.0001$ ), vasospasm ( $p = 0.004$ ), post-operative neurological deterioration ( $p = 0.027$ ) and DCI ( $p < 0.0001$ ) were associated with poor outcome (mRs 4-6). Multivariable logistic regression analysis revealed that death or functional dependence (defined as mRs of 4 to 6) at hospital discharge were independently associated with sepsis (OR 3.4, 95% CI 1.16 – 9.96,  $p = 0.026$ ) even after controlling for WFNS (OR 4.66, 95% CI 1.69 – 12.88,  $P = 0.003$ ), hydrocephalus (OR 4.55, 95% CI 1.61 – 12.85,  $P = 0.004$ ) and DCI (OR 3.86, 95% CI 1.39 – 10.74,  $P = 0.01$ ) (Table 4.2). SIRS, however, was not independently associated with poor functional outcome. The data of the multivariate analysis is presented on Figure 4.1.

#### 4.4.4 Long-term outcomes

Follow-up data was acquired in 136 patients (13 patients lost to follow-up – 9%, 12 of those patients on the non-septic group). Data was available on 13 patients at 3 months (9.5%), 28 patients at 6 months (20.5%) and 95 patients at 12 months (70%). Long-term global mortality rate (using the farther follow-up available for each patient, including in-hospital death) was 26% (36 patients), and poor outcome rate was 33% (46 patients). Mortality rates on long-term follow up were significantly different in septic and non-septic groups, being higher on septic patients (log rank test  $p < 0.0001$ ). Mortality on septic patients was 52.5% (21 out of 40 patients), and on non-septic patients was 16% (15 out of 96). The Kaplan-Meier survival curve is depicted in Figure 4.2.

Figure 4.3 shows the outcome of all patients, both at hospital discharge and at 12 months follow-up, divided by mRs. Figure 4.4 shows long-term outcomes, divided by mRs, in both septic and non-septic groups.

#### **4.5 Discussion**

In this study, we present the results of a prospectively cohort of SAH patients with functional outcomes (measured by mRs) and mortality collected up to 12-months of follow-up. We prospectively investigate the incidence of sepsis during the first 14 days of hospital stay, which was 28%. Sepsis was independently associated with 3-fold increase in poor functional outcome and long-term (using the farthest data for each patient) mortality (52.5% on septic patients and 16% on non-septic patients - log rank test  $p < 0.0001$ ).

Aneurysmal SAH is a severe cerebrovascular event that may lead to life-sustained disabilities. Mortality can be as high as 15% prior to hospital admission and may reach 40 to 45% 30 days after the bleeding (3,18). After the initial insult, a number of complications leading to secondary brain injury can further impact outcomes. Sepsis, a complex syndrome where a dysregulated inflammatory response to an infection leads to organ dysfunction, is among these complications (7).

Regardless of adjustment, in the multivariate analysis, for known neurological factors that affect outcome (poor grade, hydrocephalus and DCI), sepsis was still independently associated with outcome in our cohort. Some of these factors, such as poor clinical presentation, depend on the initial brain injury – such as loss of consciousness, seizures and bleed volume (14). Others, such as DCI, remain poorly understood and have limited therapeutic options. Sepsis, on the other hand, may be prevented

through measures that effectively reduce nosocomial infections. Moreover, accurate and early diagnosis of sepsis combined with aggressive treatment of organ dysfunction may potentially improve outcomes of SAH patients (3,19).

Though some studies have shown an association between sepsis and unfavorable outcomes after SAH (20–23), none used the current definition of sepsis (sepsis 3.0). The previous definitions, which included the SIRS criteria, were less specific and did not discriminate clearly sepsis from a systemic inflammatory response caused by other diseases (such as SAH). Two retrospective studies (24,25) found associations between the SIRS burden and worse outcomes in SAH, with its incidence ranging from 69% to 85%. Although present in 82% of the cases SIRS was not associated with poor outcome in our cohort after correcting for confounders. The potential interpretation of these results is that SIRS was either related to the severity of SAH presentation, or to the development of sepsis, but only then it would independently affect outcome. Sepsis would play an additional role in the brain dysfunction developed after SAH, working as a second hit to a vulnerable brain. This has been shown in other populations where sepsis leads to brain dysfunction, cognitive impairment, muscular loss and exacerbated end-organ dysfunction (19,26).

The incidence of sepsis is higher than previously reported (8,9). The incidence of infection was also higher than previous reports (38%) with 45% of those infections presenting as pneumonia. This is the first large cohort study of SAH patients with sepsis diagnosis from low- and middle-income countries, which may explain differences from current literature, mostly comprised of European and North American data.

Recently, a multicenter study from Brazil (27), evaluated the national prevalence of sepsis in one day and reported an incidence of 16.7% and a prevalence of 25% (meaning 30% of patients were septic on the day of the study). Hospital mortality was

56%. In contrast, the PRISM meta-analysis (28), reporting data from the United States, United Kingdom and Australasia, showed sepsis-related mortality of 25%. Again, data on sepsis, with the use of new criteria, is scarce on low- and middle-income countries, and almost non-existent in the neurocritical population, which may limit such comparisons.

Our study has limitations. First, our institution is a reference center and the majority of patients are admitted after 24h from ictus. The delay in transfer may introduce selection bias, as patients with a very severe disease presentation, such as evidence of intracranial hypertension, may die before reaching our ICU. Second, the follow-up data was acquired in 136 patients (13 patients at 3 months, 28 patients at 6 months and 95 patients at 12 months), with 13 patients lost to follow-up. Third, sepsis diagnosis remains difficult in these patients, even with the new criteria. Confounders such as vasoactive drugs for induced hypertension, neurogenic pulmonary edema, and stress-induced myocardial depression may simulate sepsis induced organ dysfunction.

A number of potential opportunities arise from better understanding the impact of sepsis in patients with SAH. Future studies should aim at novel and more accurate methods to improve sepsis diagnosis such as early molecular detection of bacteria in the blood or monitoring of blood biomarkers (e.g. procalcitonin and C-reactive protein) (9,10). Also, strategies that aim at reducing pneumonia such as early administration of antibiotics in comatose patients may potentially reduce the incidence of sepsis and benefit poor grade SAH patients (29).

Sepsis mortality has dropped in the recent years in the general ICU population, mainly due to early recognition and effective treatment (30). Based on our results, we believe that improved diagnosis and optimal management of infection and sepsis in

SAH patients may have a major impact on patients' outcomes, especially in low- and middle-income countries.

#### **4.6 Conclusion**

Sepsis plays a significant role on the outcome of patients with SAH, affecting both mortality and long-term functional outcomes. Combining high-level neurocritical care management of neurological complications and optimal diagnosis and management of sepsis may effectively reduce secondary brain injury and improve patients' outcomes after SAH.

#### **List of abbreviations**

SAH - Aneurysmal subarachnoid hemorrhage

DCI - Delayed cerebral ischemia

SIRS – Systemic inflammatory response syndrome

ICU - Intensive Care Unit

CT - Computed tomography

GCS - Glasgow Coma Scale

WFNS - World Federation of Neurological Surgeons Scale

APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

REDCap - Research Electronic Data Capture

SOFA - Sequential Organ Failure Assessment

CDC - Center for Disease Control and Prevention

mRs - Modified Rankin Scale

VAP - Ventilator-associated pneumonia

## **Declarations**

Ethics approval and consent to participate

The present study was approved by the Ethics Review Board of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases - Oswaldo Cruz Foundation (Rio de Janeiro) – reference number 52532815.4.0000.5262.

Consent for publication

Not applicable.

Availability of data and material

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

Not applicable.

Authors' contributions

MP and TS were responsible for data collection. BG, PK, RT, and CR were responsible for validation of the data. BG, PK, FAB and CR were responsible for the



statistical analysis and data interpretation. All authors contributed in writing and editing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

### **Acknowledgements**

The authors would like to express their acknowledgement of the significant contributions, as advisors, of Professors André Miguel Japiassú, Charles André and Rodrigo Amâncio.

### **REFERENCES**

1. Okazaki T, Kuroda Y. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: intensive care for improving neurological outcome. *J Intensive Care*. 2018;6:28.
2. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FHH, de Rooij NK, Rinkel GJE. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):635–42.
3. Flynn L, Andrews P. Advances in the understanding of delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *F1000Research* [Internet]. 2015 Nov 2 [cited 2018 Jun 30];4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4752028/>
4. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Lond Engl*. 2016 Oct 14;20(1):277.
5. Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007 May;3(5):256–63.

6. Gonçalves B, Turon R, Mendes A, Melo N, Lacerda P, Brasil P, et al. Effect of Early Brain Infarction After Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2018 Jul;115:e292–8.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801–10.
8. Festic E, Siegel J, Stritt M, Freeman WD. The utility of serum procalcitonin in distinguishing systemic inflammatory response syndrome from infection after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014 Jun;20(3):375–81.
9. Oconnor E, Venkatesh B, Mashongonyika C, Lipman J, Hall J, Thomas P. Serum procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis and outcome in patients with neurotrauma and subarachnoid haemorrhage. *Anaesth Intensive Care.* 2004 Aug;32(4):465–70.
10. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2012 Jun;43(6):1711–37.
11. Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir (Wien).* 1976;34(1–4):45–55.
12. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg.* 1988 Jun;68(6):985–6.

13. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818–29.
14. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*. 2001 Sep;32(9):2012–20.
15. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707–10.
16. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988 May;19(5):604–7.
17. Baggio JAO, Santos-Pontelli TEG, Cougo-Pinto PT, Camilo M, Silva NF, Antunes P, et al. Validation of a structured interview for telephone assessment of the modified Rankin Scale in Brazilian stroke patients. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2014;38(4):297–301.
18. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet Lond Engl*. 2007 Jan 27;369(9558):306–18.
19. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet Lond Engl*. 2018 Jun 21;

20. Abulhasan YB, Alabdulraheem N, Schiller I, Rachel SP, Dendukuri N, Angle MR, et al. Health Care–Associated Infections after Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2018 Jul;115:e393–403.
21. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. IMPACT OF NOSOCOMIAL INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE. *Neurosurgery.* 2008 Jan;62(1):80–7.
22. Taufique Z, May T, Meyers E, Falo C, Mayer SA, Agarwal S, et al. Predictors of Poor Quality of Life 1 Year After Subarachnoid Hemorrhage: Neurosurgery. 2016 Feb;78(2):256–64.
23. Tseng M-Y, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Interaction of neurovascular protection of erythropoietin with age, sepsis, and statin therapy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2010 Jun;112(6):1235–9.
24. Dhar R, Diringier MN. The burden of the systemic inflammatory response predicts vasospasm and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2008;8(3):404–12.
25. Rass V, Gaasch M, Kofler M, Schiefecker AJ, Ianosi B-A, Rhomberg P, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome as Predictor of Poor Outcome in Non-traumatic Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Crit Care Med.* 2018 Dec;46(12):e1152–9.
26. Annane D, Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir Med.* 2015 Jan;3(1):61–9.

27. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Nov;17(11):1180–9.
28. PRISM Investigators, Rowan KM, Angus DC, Bailey M, Barnato AE, Bellomo R, et al. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med*. 2017 08;376(23):2223–34.
29. Righy C, do Brasil PEA, Vallés J, Bozza FA, Martin-Loeches I. Systemic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in comatose patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):67.
30. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014 Apr 2;311(13):1308–16.

## 4.8 Tables and figures

Table 4.1 - Patient demographics and baseline characteristics

<b>N = 149</b>	<b>N (%)</b>
<b>Median age (range)</b>	55 (22-79)
<b>Female</b>	109 (73%)
<b>Arterial hypertension</b>	100 (67%)
<b>Smoking</b>	44 (30%)
<b>Alcoholism</b>	20 (13%)
<b>Diabetes mellitus</b>	12 (8%)
<b>WFNS grade (I – V)</b>	
<b>I</b>	63 (42%)
<b>II</b>	32 (21%)
<b>III</b>	7 (5%)
<b>IV</b>	29 (19%)
<b>V</b>	18 (12%)
<b>Modified Fisher (0 – 4)</b>	
<b>0</b>	6 (4%)
<b>1</b>	14 (9%)
<b>2</b>	16 (11%)
<b>3</b>	65 (44%)
<b>4</b>	48 (32%)
<b>Mechanical ventilation</b>	50 (34%)

<b>SIRS</b>	122 (82%)
<b>Sepsis</b>	41 (28%)
<b>Hydrocephalus</b>	45 (30%)
<b>Rebleeding</b>	9 (6%)
<b>Vasospasm</b>	55 (37%)
<b>Post-operative neurologic deterioration</b>	47 (32%)
<b>DCI</b>	47 (32%)
<b>Hospital mortality</b>	25 (17%)
<b>Poor outcome at discharge (modified Rankin 4-6)</b>	69 (46%)

Table 4.2 - Study variables and association with functional outcome (at discharge)

	Unfavorable	Favorable	Univariate	Multivariable analysis	
	outcome	outcome	analysis		
	(mRankin 4-6)	(mRankin 0-3)	P value	OR (95% CI)	P value
	N = 69	N = 80			
<b>Age</b>	57 (45.5-62)	52 (44-58)	0.049	1.04 (1.003 - 1.08)	0.033
<b>Female gender</b>	51 (73.9%)	58 (72.5%)	0.846		
<b>Infection</b>	42 (60.9%)	14 (17.5%)	< 0.0001		
<b>Pneumonia*</b>	23 (33.3%)	4 (5%)	< 0.0001		
<b>SIRS</b>	65 (94.2%)	57 (71.2%)	0.0006		
<b>Sepsis</b>	34 (49.3%)	7 (8.8%)	< 0.0001	3.4 (1.16 - 9.96)	0.026
<b>WFNS 4-5</b>	38 (55.1%)	9 (11.3%)	< 0.0001	4.66 (1.69 - 12.88)	0.003
<b>mFisher 3-4</b>	59 (85.5%)	54 (67.5%)	0.01		
<b>Hydrocephalus</b>	36 (52.2%)	9 (11.3%)	< 0.0001	4.55 (1.61 - 12.85)	0.004
<b>Rebleeding</b>	4 (5.8%)	5 (6.3%)	1		
<b>Vasospasm</b>	34 (49.3%)	21 (26.3%)	0.004		
<b>Post-op deteriora- tion</b>	28 (40.6%)	19 (23.8%)	0.027		
<b>DCI</b>	38 (55.1%)	9 (11.3%)	< 0.0001	3.86 (1.39 - 10.74)	0.01

\* Both ventilator-associated pneumonia and nosocomial pneumonia



Figure 4.1 – Risk factors for poor outcome at discharge – Multivariate analysis

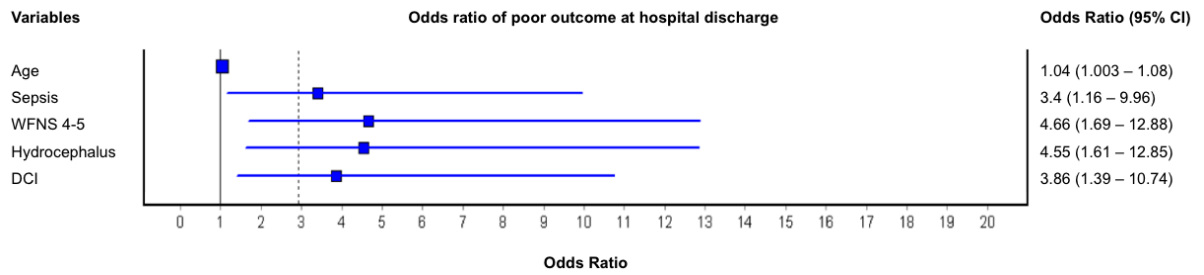
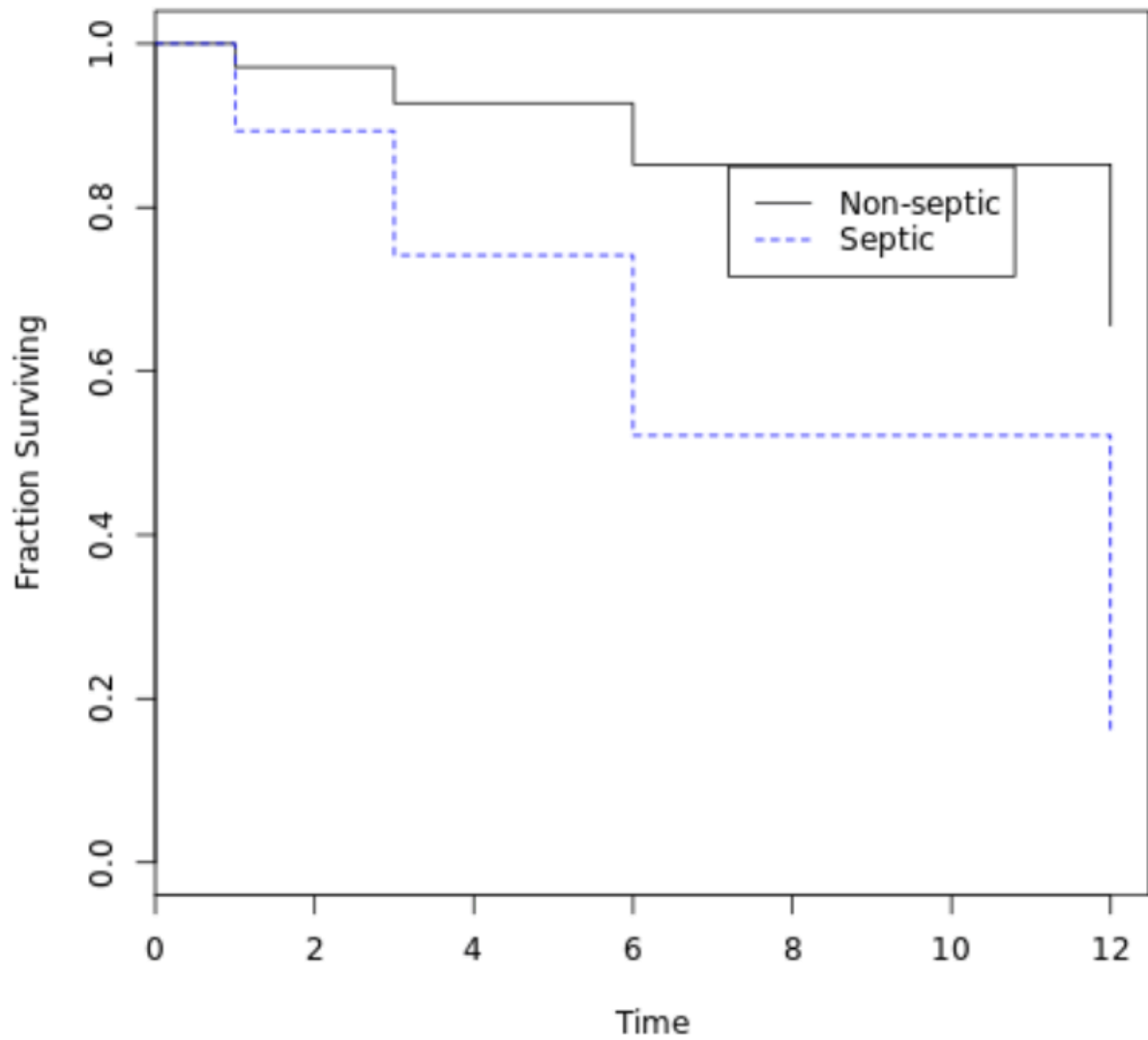


Figure 4.2 – Kaplan-Meier survival curves of septic x non-septic patients with SAH. Log Rank test  $p < 0.0001$ .

Time to death or last follow-up in months.

### Kaplan-Meier Survival by group



	Admission (n = 149)	Hospital dis- charge (n = 149)	3 months (n = 136)	6 months (n = 123)	12 months (n = 95)
<b>Non-septic – at risk</b>	108	98	85	75	50
<b>Septic – at risk</b>	41	26	23	16	9

Figure 4.3 – Outcomes at discharge and 12 months follow-up – All patients

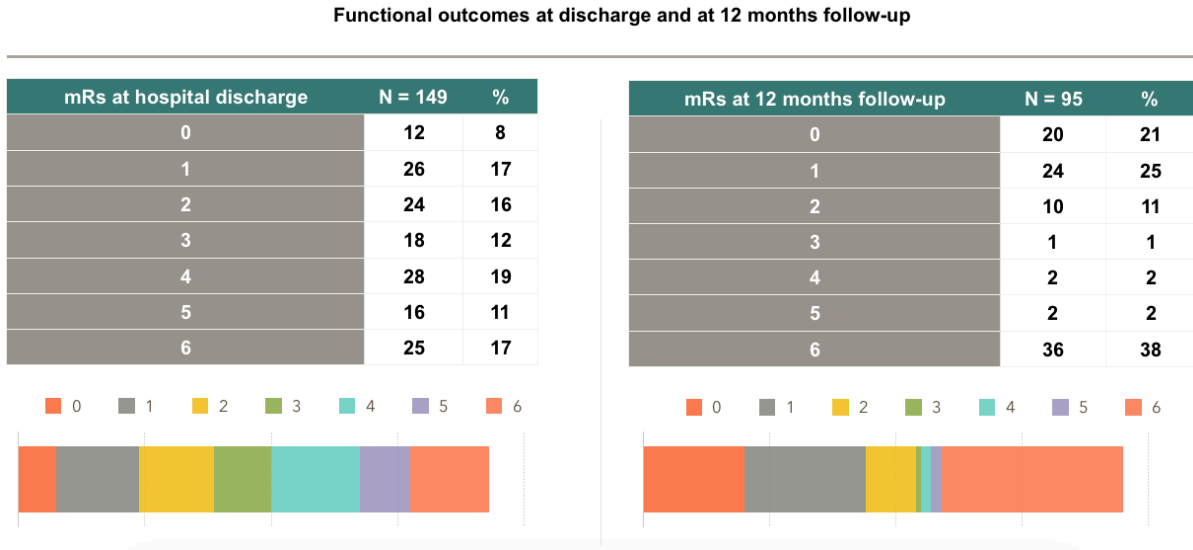
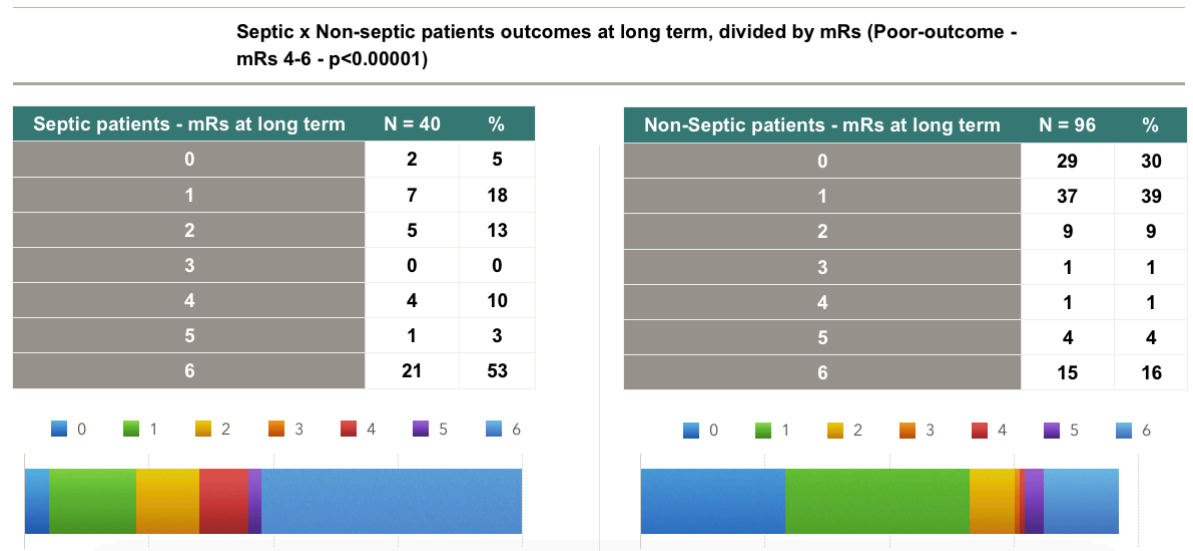


Figure 4.4 – Long-term outcomes on septic and non-septic patients



## 5 CONCLUSÕES

### 5.1 O Papel Da Lesão Cerebral Precoce Na Hemorragia Subaracnoide

A hemorragia subaracnoide é um evento cerebrovascular agudo, grave, com consequências potencialmente devastadoras, incluindo alta mortalidade e alta incidência de sequelas neurológicas entre os sobreviventes (FLYNN; ANDREWS, 2015; VAN GIJN; KERR; RINKEL, 2007).

Historicamente, a DCI tem sido descrita como o fator mais importante associado ao pior desfecho neurológico nos pacientes que sobrevivem ao evento inicial. Entre as causas conhecidas, o vasoespasmó é a mais compreendida, e, assim, o objeto principal de estudos na área. Entretanto, diversos são os mecanismos de lesão agora elucidados que podem levar à DCI, como despolarização alastrante ou microtrombose (FLYNN; ANDREWS, 2015; MACDONALD; PLUTA; ZHANG, 2007).

Novas evidências mostram, porém, que a DCI não é a única grande determinante do desfecho. Modelos animais mostraram alterações hemodinâmicas precoces, elevação severa da pressão intracraniana com redução imediata do fluxo sanguíneo cerebral e da pressão de perfusão cerebral devido ao próprio sangramento, levando à lesão cerebral no ictus. A natureza dessa lesão precoce parece ser isquêmica (SEHBA et al., 2012)

A lesão cerebral precoce, termo recentemente criado, refere-se à lesão imediata nas primeiras 72 horas após o ictus, descrito esse como o período que vai desde o momento do sangramento inicial até o início do aparecimento da DCI (KUSAKA et al., 2004). Portanto, está relacionada aos eventos que ocorrem no cérebro antes do desenvolvimento da isquemia tardia. Embora o momento dessa lesão seja imediato, ela pode desempenhar um papel no resultado a longo prazo. Atualmente, a EBI é um importante campo de estudo, já que seus mecanismos estão apenas começando a ser compreendidos. Supõe-se que a EBI ocorra como uma combinação de insultos fisiológicos ao cérebro, o que resulta em isquemia global, ruptura da BHE, edema e morte celular (CAHILL et al., 2006).

O papel da EBI e seu impacto, seja na mortalidade ou no desfecho neurológico de pacientes com hemorragia subaracnoide, permanece incerto. É um proeminente campo de estudo, ainda não completamente entendido. Dessa forma, foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise, utilizando o infarto cerebral como um

marcador de lesão cerebral precoce, para calcular a incidência da EBI e seu impacto no desfecho funcional dos pacientes com hemorragia subaracnoide.

Utilizando a metodologia recomendada pela Cochrane Collaboration (HIGGINS; GREEN; COCHRANE COLLABORATION, 2008), e preparando o manuscrito de acordo com o PRISMA statement (MOHER et al., 2009), foi realizada a revisão sistemática, por dois investigadores separadamente, usando a base de dados PubMed. Foram selecionados estudos com exames de imagem realizados em até 72 horas em pacientes com hemorragia subaracnoide aneurismática. A presença de infarto como marcador de lesão cerebral precoce foi utilizada, uma vez que essa seria a via final de injúria neuronal após um processo multifatorial. Além disso, trata-se também de um dos desfechos fortemente recomendados em diretrizes internacionais para estudos em hemorragia subaracnoide (DIRINGER et al., 2011).

Dez estudos que contemplaram os critérios de inclusão foram selecionados e deles realizada a meta-análise. Foi identificada uma incidência global de 17% de EBI, que, quando ajustada pelo exame realizado para diagnóstico, varia entre 14% para tomografia computadorizada e 41%, em estudos com ressonância magnética.

A EBI demonstrou relação tanto com a mortalidade quanto com o desfecho funcional (mensurado via escala de Rankin modificada ou escala de desfecho de Glasgow) (JENNETT; BOND, 1975; VAN SWIETEN et al., 1988). Apresentou um risco relativo (RR) de 2,18 para mortalidade, com intervalo de confiança (IC) de 95% 1,48-3,30, e um RR de 2,26 (IC 95% 1,75-2,93), para desfecho funcional ruim (definido como escores de 1 a 3 na escala de desfecho de Glasgow, ou 4 a 6 na escala de Rankin modificada).

Esses resultados mostram uma significativa incidência de lesão cerebral precoce, e, como esperado, maior em estudos usando ressonância magnética dada a maior sensibilidade e detecção precoce de lesões cerebrais de origem isquêmica (JAUCH et al., 2013). Sugerem ainda que, embora seja uma lesão cerebral acontecendo de forma bem inicial no curso da história natural da doença, apresenta impacto nos resultados a longo prazo, visto tratar-se de injúria neuronal potencialmente responsável por limitações funcionais nos pacientes sobreviventes.

A gravidade da lesão inicial é bem caracterizada pelas escalas de avaliação clínica, como a escala da World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) ("Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale", 1988), já consistentemente associada ao

prognóstico desses pacientes. A EBI seria, então, um dos mecanismos de lesão responsáveis por essa apresentação clínica.

Essa revisão sistemática possui limitações significativas – uma vez que foi realizada com estudos observacionais, com dados limitados, outros fatores confundidores, que possuem sabidamente impacto no desfecho funcional e mortalidade, como hidrocefalia ou ressangramento, não puderam ser inseridos na análise. Esse potencialmente seria o maior fator impactante nos resultados. Não obstante, os desfechos funcionais em cada estudo foram analisados em tempos diferentes, limitando o poder da análise. Finalmente, a revisão foi conduzida em apenas uma base de dados, limitando a identificação de estudos, e com critérios de inclusão bem extensos, o que pode ser responsável pela alta heterogeneidade encontrada.

Com base nos resultados da meta-análise, entendemos que esse outro mecanismo diferente da DCI, a lesão cerebral precoce, desempenha um papel importante no desfecho dos pacientes com hemorragia subaracnoide, com impacto significativo na mortalidade e morbidade. Esta poderia ser uma nova fronteira terapêutica para evitar o desfecho desfavorável, frequentemente observado no curso da doença. Estudos focados no tratamento do vasoespasma ou da DCI tiveram, até o momento, sucesso limitado (FUJII et al., 2013). A EBI poderia então ser um mecanismo limitador do sucesso desse tratamento, visto ser uma lesão já sedimentada no período do desenvolvimento da DCI. A terapêutica, então, poderia também ser voltada e focada em ressuscitação precoce e diagnóstico eficaz.

Um estudo observacional japonês (TAGAMI et al., 2014) foi realizado monitorizando hemodinamicamente os pacientes com hemorragia subaracnoide, nos primeiros 14 dias, de forma prospectiva, através termodiluição transpulmonar. Foi identificado um menor volume telediastólico global indexado em pacientes que cursaram lesões isquêmicas, ainda que de forma tardia. Aqueles com melhor desfecho possuíam índices volêmicos ligeiramente acima do limite superior da normalidade, sugerindo que o manejo e ressuscitação volêmicos poderiam ser um caminho no tratamento desses pacientes.

Um segundo estudo randomizou pacientes com HSA para terapia convencional ou terapia guiada por metas precoces, com monitorização de débito cardíaco e pré-carga (MUTOH et al., 2014). Em pacientes graves (WFNS 4 ou 5), aqueles com a terapia guiada por metas e ressuscitação agressiva tiveram um melhor desfecho funcional, segundo a escala de Rankin modificada (em 3 meses). Pacientes com

apresentação clínica mais branda (WFNS 1 a 3) já não obtiveram o mesmo benefício nesse estudo.

Entretanto, ambos os estudos usam como desfecho a DCI e o prognóstico funcional a longo prazo, logo não são específicos o suficiente para transpor esses resultados à lesão cerebral precoce. Não identificam, por exemplo, se os pacientes já possuíam essas lesões na apresentação inicial, ou, se aqueles tratados agressivamente com a terapia guiada por metas as desenvolveram em menor quantidade ou gravidade.

Ainda assim ambos levantam a hipótese de que a ressuscitação hemodinâmica pode ser um alvo a ser perseguido de forma mais agressiva em pacientes com hemorragia subaracnoide, especialmente aqueles com apresentação mais grave. Considerando essa ser uma das formas de tratamento para DCI (FRANCOEUR; MAYER, 2016), o mesmo poderia ser pensado para a EBI, de forma a evitar a lesão final isquêmica – seja através da manutenção de uma perfusão cerebral adequada, oxigenação otimizada, ou outras estratégias. Naturalmente, isso precisa ser confirmado em estudos desenhados para esse fim.

Um estudo maior – uma coorte prospectiva, com realização de exame de imagem cerebral de forma precoce, dentro das primeiras 72 horas após o sangramento, e, ainda, com um acompanhamento a longo prazo – poderia ajudar a elucidar ainda mais o assunto, em relação à incidência real da EBI e seu papel no desfecho.

O segundo passo seria então identificar a melhor forma de abordagem para esse tipo de lesão, de forma a preveni-la. Seja através de ressuscitação precoce, com medidas imediatas para garantir adequadas perfusão e oxigenação cerebral, ou através de terapias específicas visando mecanismos moleculares de lesão, a EBI é uma entidade a ser compreendida de forma mais específica.

Identifica-se dessa forma um campo fértil para estudos futuros no tocante à hemorragia subaracnoide, com potencial efeito no resultado funcional e redução da grande morbidade relacionada à doença.

Dessa forma, nossa revisão sistemática ajuda a levantar uma nova questão, e talvez mudar o grande foco atual de prevenção da DCI em pacientes com HSA, focando também na ressuscitação primária e nos mecanismos precoces de injúria cerebral.

## 5.2 O Impacto Da Sepse Na Hemorragia Subaracnoide

A hemorragia subaracnoide possui grande potencial para desfechos catastróficos graças às lesões precoces e tardias que se seguem ao sangramento aneurismático, dentro da história natural da doença (FRANCOEUR; MAYER, 2016), como extensamente exposto ao longo desse manuscrito. Essas formas de insulto podem ser divididas em lesão cerebral precoce, que ocorre em 72 horas após o sangramento, e isquemia cerebral tardia, que ocorre após as primeiras setenta e duas horas após a ruptura do aneurisma (OKAZAKI; KURODA, 2018). Muitos mecanismos de lesão, como microembolismo, microtrombose, autorregulação cerebral prejudicada, neuroinflamação, despolarização cortical alastrante e vasoespasma levam a uma via final comum de injúria neuronal (FLYNN; ANDREWS, 2015).

Entretanto, outros fatores relacionados à doença crítica em geral podem alterar o curso da HSA, incluindo inflamação sistêmica, infecção, sepse e disfunções orgânicas, levando a um desfecho ainda pior (FRONTERA et al., 2008). A incidência de sepse nesses pacientes é descrita por alguns autores entre 10 a 20%, associada a um pior prognóstico (FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004)

Uma característica da HSA é a intensa resposta inflamatória sistêmica, que ocorre em até 83% dos pacientes, associada às diversas lesões secundárias inerentes à hemorragia, e também associada a maior mortalidade (FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004). De certa forma, a síndrome da sepse compara-se à HSA em sua fisiopatologia – são marcadas por intensa ativação imunológica, levando a distúrbios na microcirculação e na liberação de oxigênio, com disfunção orgânica como evento final (CECCONI et al., 2018).

A síndrome neuroinflamatória é bastante inespecífica e reflete interações complexas entre inflamação, coagulação, ativação simpática e disfunção endotelial. Esse processo gera e perpetua a hipoperfusão tecidual, que compromete o suprimento de oxigênio para os tecidos, levando à disfunção orgânica (AIRD, 2003). A sepse teria, então, um papel adicional na gravidade da HSA. Não se sabe, no entanto, como a sepse desempenharia esse papel – se os pacientes com HSA desenvolvem sepse por já estarem acometidos por uma doença grave, e, portanto, correm risco de infecções e complicações, ou se a sepse pode desempenhar um papel completamente diferente e exacerbar as disfunções orgânicas prévias causadas pela HSA, levando então a piores desfechos.



A maior parte dos dados referentes à incidência de sepse em hemorragia subaracnoide, e seu efeito no prognóstico dessa população, vem de estudos retrospectivos ou com definições imprecisas de infecção ou sepse.

Com o intuito entender melhor o problema, calculando a incidência de sepse em pacientes com hemorragia subaracnoide, bem como avaliando seu impacto no desfecho funcional dos mesmos, foi desenhado um estudo prospectivo, observacional, de coorte.

O estudo incluiu todos os pacientes adultos (idade maior ou igual a 18 anos) admitidos na unidade de terapia intensiva do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (unidade de referência para pacientes com a patologia, localizado na cidade do Rio de Janeiro), com hemorragia subaracnoide aneurismática, no período de abril de 2016 a maio de 2018. Características clínicas e laboratoriais foram coletadas ao longo dos primeiros 14 dias de internação, com desfecho primário definido pelo desfecho funcional, mensurado pela escala de Rankin modificada, avaliado na alta hospitalar e em 3, 6 e 12 meses. A avaliação a longo prazo foi realizada através de entrevista telefônica, método validado para a escala de Rankin modificada (BAGGIO et al., 2014).

De cento e quarenta e nove pacientes incluídos no estudo, 41 desenvolveram sepse – o que mostra uma incidência de 28%. Dezoito deles desenvolveram choque séptico (44% dos pacientes sépticos). A incidência de SIRS foi de 82%.

Na análise multivariada com regressão logística, a sepse foi considerada uma variável independente para o desfecho funcional ruim na alta hospitalar (definido pela escala de Rankin modificada de 4 a 6), com odds ratio (OR) de 3,4 (IC 95% 1,6-9,96;  $p=0.026$ ) de forma significativa. A SIRS, entretanto, não foi associada ao pior desfecho quando testada no mesmo modelo multivariado.

O desfecho a longo prazo (3, 6 e 12 meses) também foi significativamente diferente em pacientes sépticos e não sépticos. A mortalidade em pacientes sépticos foi de 52,5% e em não sépticos, 16% ( $p<0,0001$ ).

Nesse estudo, a sepse foi um fator significativo no prognóstico dos pacientes com hemorragia subaracnoide, comparável com outros fatores inerentes à própria doença como a DCI e a própria gravidade da lesão inicial, caracterizada pela escala WFNS. Porém, de forma diferente desses mecanismos de injúria, que possuem limitadas opções terapêuticas, a sepse possui uma importante resposta a tratamento precoce, através do diagnóstico imediato, com antibioticoterapia e ressuscitação

agressiva (KAUKONEN et al., 2014). Dessa forma poder-se-ia impactar positivamente no desfecho desses pacientes através de terapia otimizada.

Nossos dados mostram uma alta incidência de SIRS, 82%, o que está de acordo com a literatura mundial, entretanto com uma incidência de sepse de 28%, maior do que previamente descrito por outros autores (FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004). Nossa incidência de infecção também foi maior – 38%, com 45% delas sendo pneumonia. Ainda assim, esta é uma das poucas grandes coortes sobre hemorragia subaracnoide, realizada em países de baixa e média renda, o que pode explicar dados diferentes da literatura global, que é em sua maioria composta de dados europeus ou americanos.

Em publicação recente (RASS et al., 2018), através de estudo observacional retrospectivo e unicêntrico, os autores avaliaram o peso da resposta inflamatória sistêmica no desfecho de pacientes com hemorragia subaracnoide. Foi observada uma incidência de 78% de SIRS até o terceiro dia de sangramento, e 69% entre o sexto e o nono dia, resultado esse compatível com o descrito por demais autores. Identificaram também uma associação independente entre a SIRS e o desfecho funcional ruim em 3 meses (utilizando a escala de Rankin modificada), ao contrário do encontrado em nossa coorte.

Uma potencial explicação para a discrepância entre os resultados é a forma de análise da SIRS. Enquanto nosso estudo focou apenas na presença ou não de SIRS, Rass e colaboradores avaliaram o impacto da SIRS de forma contínua – isso é, a carga inflamatória de cada paciente através da quantificação, em dias, de SIRS, em cada paciente. E essa variável, sim, teve associação com o desfecho funcional.

Uma segunda análise poderia ser a de que pacientes mais graves são os mais inflamados e logo, possuem pior desfecho, entretanto a análise multivariada dos autores sugere que a carga inflamatória possa sim, ser uma variável independente de desfecho. Dito isso, o tema clama por mais estudos para melhor determinação do verdadeiro potencial deletério da inflamação sistêmica em hemorragia subaracnoide.

Nosso estudo possui diversos pontos fortes. É uma das poucas e maiores coortes de pacientes com hemorragia subaracnoide em países de baixa e média renda, possibilitando um maior entendimento do curso da doença em nosso meio. Além disso, é um dos poucos trabalhos usando as novas definições de sepse (SINGER et al., 2016), ainda fortalecido pela validação dos dados relativos a infecção e sepse por um especialista em infectologia, cego. Porém possui, naturalmente, diversas

limitações. Primeiramente, uma vez que o local onde o estudo foi realizado – o Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer – é uma unidade de referência para esse tipo de patologia. Dessa forma, pacientes referenciados com frequência chegam à unidade de terapia intensiva após 24 horas de sangramento, o que pode causar um viés de seleção. Em segundo lugar, houve perda de seguimento em 13 pacientes, 12 deles no grupo não séptico, o que pode limitar a análise de desfecho a longo prazo.

Finalmente, o diagnóstico de sepse é sabidamente difícil nesse grupo de pacientes, mesmo com os novos critérios, dadas as disfunções orgânicas causadas pela própria hemorragia subaracnoide.

Essa última limitação refere-se exatamente a um expoente novo território de estudo. Nosso estudo identificou tanto uma alta incidência quanto um significativo impacto da sepse na hemorragia subaracnoide. O que fazer, então, para atuar no quadro e melhorar o desfecho desse grupo de pacientes?

A mortalidade da sepse diminuiu nos últimos anos, principalmente devido a um tratamento inicial efetivo e reconhecimento imediato, todavia ainda é associada à mortalidade a longo prazo e ao desfecho funcional ruim (CECCONI et al., 2018; KAU-KONEN et al., 2014). Nos pacientes com HSA, não é diferente – o manejo precoce e ideal da infecção e da sepse, além de medidas preventivas, poderiam levar a melhores desfechos nesse cenário específico.

Para tal, se faz primordial um diagnóstico efetivo e imediato de sepse em pacientes com hemorragia subaracnoide. Esse diagnóstico é dificultado dada a alta incidência de resposta inflamatória e disfunção orgânica em pacientes com hemorragia subaracnoide (FESTIC et al., 2014; RASS et al., 2018).

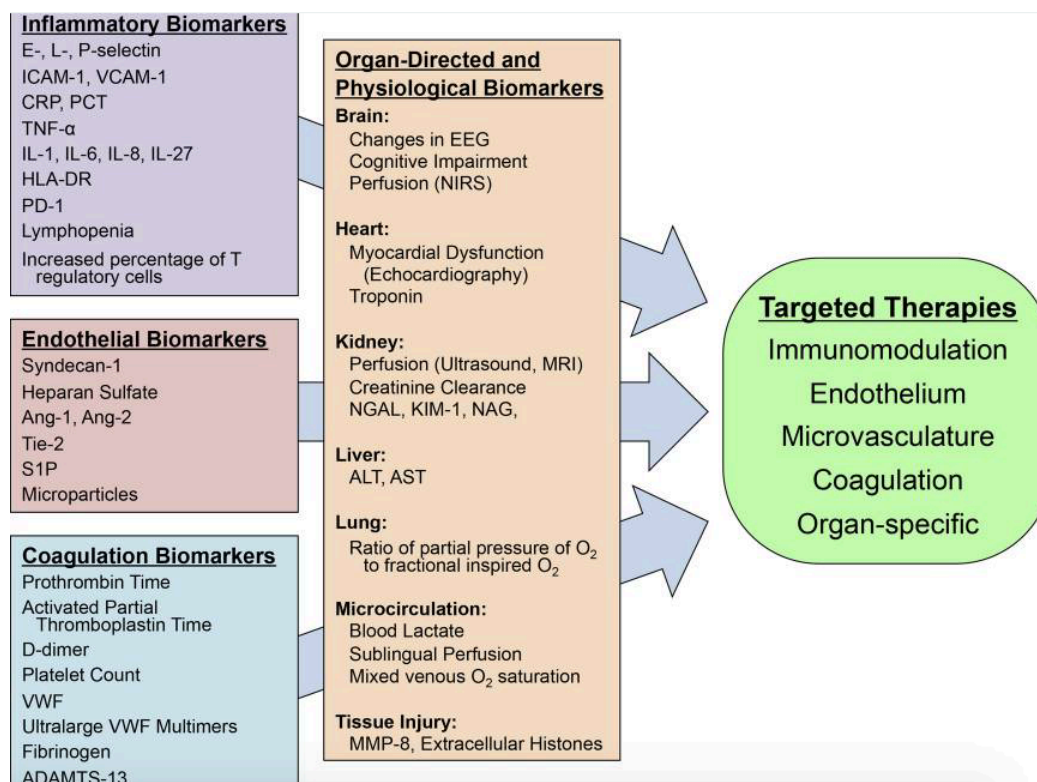
Afinal, mesmo com os novos critérios de sepse (SINGER et al., 2016), que tornam o diagnóstico menos sensível e mais específico, com o uso de disfunções orgânicas, como diferenciar uma disfunção neurológica causada pela sepse de uma mesma disfunção, causada pelo sangramento e injúria neuronal a ele associado? Considerando ainda tratar-se de um paciente altamente inflamado, outras disfunções podem surgir – desde a miocardiopatia induzida por stress adrenérgico ou o edema pulmonar neurogênico (BHATNAGAR; MANIKANDAN, 2014; CHEN et al., 2014). Dessa forma, em um paciente crítico, com disfunções orgânicas e altamente inflamado, como não iniciar o tratamento considerando o paciente séptico?

A resposta passa por novas fronteiras no estudo da sepse. Biomarcadores para o seu diagnóstico estão sendo amplamente estudados, e poderiam permitir uma

intervenção precoce e guiada adequadamente. Dentre os atualmente utilizados, o lactato é sem dúvida o mais difundido, como marcador de gravidade e alvo terapêutico. Marcadores como a proteína C-reativa e a procalcitonina, que são sintetizados em resposta a infecção e inflamação, juntamente com citocinas, e outros relacionados à fase imunossupressora da sepse, vêm sendo estudados nos últimos anos. Apesar disso, até o momento poucos foram validados em ensaios clínicos prospectivos para responder à questão de qual deles pode ajudar no manejo clínico desses pacientes, e como poderia fazê-lo (FAIX, 2013; REINHART et al., 2012).

Possivelmente, uma resposta futura seria utilizar os biomarcadores como parâmetros, incluindo proteínas da fase inflamatória e anti-inflamatória, levando a um tratamento mais individualizado para cada paciente, uma vez que os biomarcadores poderiam ser usados não somente para o diagnóstico, mas também para direcionar a terapêutica (Figura 5.1) e monitorar sua resposta, como alvos. Isso seria o advento da medicina de alta precisão no contexto da sepse (FAIX, 2013; SIMS; NGUYEN; MAYEUX, 2016).

Figura 5.1 – Modelo conceitual de biomarcadores e terapias guiadas por órgãos e sistemas na sepse



Fonte: (SIMS; NGUYEN; MAYEUX, 2016).

Embora flagrantes avanços sejam feitos a todo momento em pesquisa no tocante à sepse, em pacientes neurocríticos essa realidade não se traduz. São limitados os estudos, ainda com escassez de informações sobre o papel de biomarcadores no diagnóstico e manejo de sepse nesse grupo específico de pacientes. A proteína C-reativa e a procalcitonina emergem como potenciais adjuvantes, entretanto com resultados ainda conflitantes, seja como marcador de gravidade e associação com desfecho (OCONNOR et al., 2004), ou como elemento específico em pacientes sépticos (FESTIC et al., 2014). As informações ainda são advindas de estudos pequenos, e utilizando critérios mais amplos de sepse (estudos realizados antes de 2016).

Aparece então uma oportunidade fértil e nova direção para futuras pesquisas – ao combinar novos critérios de sepse (SINGER et al., 2016), mais específicos, com o uso de biomarcadores para conferir uma maior acurácia ao diagnóstico, poder-se-ia criar o ambiente ideal de medicina de precisão, levando tanto ao tratamento mais adequado, precoce, quanto à diminuição da antibioticoterapia empírica, melhorando inclusive perfis de sensibilidade microbiana ao reduzir o uso excessivo de antibióticos.

Esse caminho é o futuro da pesquisa da infecção e sepse na hemorragia subaracnoide: aperfeiçoar o diagnóstico para otimizar intervenções e, potencialmente, aprimorar o desfecho dos pacientes com essa afecção já tão severa.

## REFERÊNCIAS

- A CABRITA, J.; PINHEIRO, I.; MENEZES FALCÃO, L. Rethinking the concept of sepsis and septic shock. **Eur J Intern Med**, Amsterdam, 16 jun. 2018.
- AIRD, W. C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. **Blood**, Washington, v. 101, n. 10, p. 3765–3777, 15 maio 2003.
- ALCALÁ-CERRA, G. et al. Trends in the mortality of non-traumatic subarachnoid hemorrhage in Colombia: a 10-year analysis of a nationwide registry. **Arq Neuropsiquiatr**, São Paulo, v. 71, n. 11, p. 841–845, nov. 2013.
- BAGGIO, J. A. O. et al. Validation of a structured interview for telephone assessment of the modified Rankin Scale in Brazilian stroke patients. **Cerebrovasc Dis**, Basel, v. 38, n. 4, p. 297–301, 2014.
- BHATNAGAR, V.; MANIKANDAN, S. Takotsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. **Indian J Anaesth**, Mumbai, v. 58, n. 2, p. 233–235, 2014.
- BOLUIJT, J. et al. Hemostasis and fibrinolysis in delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. **J Cereb Blood Flow Metab**, Thousand Oaks, v. 35, n. 5, p. 724–733, maio 2015.
- BURNS, S. K. et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Vasospasm. **AACN Adv Crit Care**, Aliso Viejo, v. 29, n. 2, p. 163–174, 2018.
- CAHILL, J. et al. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. **J Cereb Blood Flow Metab**, Thousand Oaks, v. 26, n. 11, p. 1341–1353, nov. 2006.
- CECCONI, M. et al. Sepsis and septic shock. **Lancet**, London, 21 jun. 2018.
- CHEN, S. et al. The Harmful Effects of Subarachnoid Hemorrhage on Extracerebral Organs. **BioMed Res Int**, New York, v. 2014, 2014.
- CONNOLLY, E. S. et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, Baltimore, v. 43, n. 6, p. 1711–1737, jun. 2012.
- DE OLIVEIRA MANOEL, A. L.; MACDONALD, R. L. Neuroinflammation as a Target for Intervention in Subarachnoid Hemorrhage. **Front Neurol**, Lausanne, v. 9, p. 292, 2018.
- DIRINGER, M. N. et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. **Neurocrit Care**, Totowa, v. 15, n. 2, p. 211–240, set. 2011.
- FAIX, J. D. Biomarkers of sepsis. **Crit Rev Clin Lab Sci**, London, v. 50, n. 1, p. 23–36, jan. 2013.

- FEIGIN, V. L. et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. **Lancet Neurol**, London, v. 8, n. 4, p. 355–369, abr. 2009.
- FESTIC, E. et al. The utility of serum procalcitonin in distinguishing systemic inflammatory response syndrome from infection after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Neurocrit Care**, Totowa, v. 20, n. 3, p. 375–381, jun. 2014.
- FLYNN, L.; ANDREWS, P. Advances in the understanding of delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. **F1000Res**, London, v. 4, 2 nov. 2015.
- FRANCOEUR, C. L.; MAYER, S. A. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. **Crit Care**, London, v. 20, n. 1, p. 277, 14 out. 2016.
- FRONTERA, J. A. et al. IMPACT OF NOSOCOMIAL INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE. **Neurosurgery**, New York, v. 62, n. 1, p. 80–87, jan. 2008.
- FRONTERA, J. A. et al. The Role of Platelet Activation and Inflammation in Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage. **Neurocrit Care**, Totowa, v. 26, n. 1, p. 48–57, 2017.
- FUJII, M. et al. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. **Transl Stroke Res**, New York, v. 4, n. 4, p. 432–446, ago. 2013.
- GALLOP, K. H. et al. A qualitative investigation of patients' and caregivers' experiences of severe sepsis. **Crit Care Med**, Philadelphia, v. 43, n. 2, p. 296–307, fev. 2015.
- GONÇALVES, B. et al. Effect of Early Brain Infarction After Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. **World Neurosurg**, New York, v. 115, p. e292–e298, jul. 2018.
- HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S.; COCHRANE COLLABORATION (EDS.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. Chichester, England ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2008.
- HUANG, C. Y. et al. Life after sepsis: an international survey of survivors to understand the post-sepsis syndrome. **Int J Qual Health Care**, Oxford, 19 jun. 2018.
- INGALL, T. et al. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. **Stroke**, Baltimore, v. 31, n. 5, p. 1054–1061, maio 2000.
- JAUCH, E. C. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, Baltimore, v. 44, n. 3, p. 870–947, mar. 2013.
- JENNETT, B.; BOND, M. Assessment of outcome after severe brain damage. **Lancet**, London, v. 1, n. 7905, p. 480–484, 1 mar. 1975.

- JOHNSTON, S. C.; SELVIN, S.; GRESS, D. R. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. **Neurology**, Hagerstown, v. 50, n. 5, p. 1413–1418, maio 1998.
- KAUKONEN, K.-M. et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. **JAMA**, Chicago, v. 311, n. 13, p. 1308–1316, 2 abr. 2014.
- KERRO, A.; WOODS, T.; CHANG, J. J. Neurogenic stunned myocardium in subarachnoid hemorrhage. **J Crit Care**, Philadelphia, v. 38, p. 27–34, 2017.
- KUSAKA, G. et al. Signaling pathways for early brain injury after subarachnoid hemorrhage. **J Cereb Blood Flow Metab**, Thousand Oaks, v. 24, n. 8, p. 916–925, ago. 2004.
- LOTUFO, P. A.; BENSENOR, I. J. M. [Race and stroke mortality in Brazil]. **Rev Saude Publica**, São Paulo, v. 47, n. 6, p. 1201–1204, dez. 2013.
- LUCKE-WOLD, B. P. et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review. **Int J Mol Sci**, Basel, v. 17, n. 4, p. 497, 2 abr. 2016.
- MACDONALD, R. L. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. **Nat Rev Neurol**, London, v. 10, n. 1, p. 44–58, jan. 2014.
- MACDONALD, R. L.; PLUTA, R. M.; ZHANG, J. H. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. **Nat Clin Pract Neurol**, London, v. 3, n. 5, p. 256–263, maio 2007.
- MACHADO, F. R. et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. **Lancet Infect Dis**, New York, v. 17, n. 11, p. 1180–1189, nov. 2017.
- MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med**, San Francisco, v. 6, n. 7, p. e1000097, 21 jul. 2009.
- MUTOH, T. et al. Early intensive versus minimally invasive approach to postoperative hemodynamic management after subarachnoid hemorrhage. **Stroke**, Baltimore, v. 45, n. 5, p. 1280–1284, maio 2014.
- NIEUWKAMP, D. J. et al. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. **Lancet Neurol**, London, v. 8, n. 7, p. 635–642, jul. 2009.
- CONNOR, E. et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis and outcome in patients with neurotrauma and subarachnoid haemorrhage. **Anaesth Intensive Care**, Sydney, v. 32, n. 4, p. 465–470, ago. 2004.
- OKAZAKI, T.; KURODA, Y. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: intensive care for improving neurological outcome. **J Intensive Care**, London, v. 6, p. 28, 2018.



RASS, V. et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome as Predictor of Poor Outcome in Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage Patients. **Crit Care Med**, Philadelphia, v. 46, n. 12, p. e1152–e1159, dez. 2018.

REINHART, K. et al. New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. **Clin Microbiol Rev**, Washington, v. 25, n. 4, p. 609–634, out. 2012.

Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. **J Neurosurg**, Charlottesville, v. 68, n. 6, p. 985–986, jun. 1988.

ŠEDÝ, J.; KUNEŠ, J.; ZICHA, J. Pathogenetic Mechanisms of Neurogenic Pulmonary Edema. **J Neurotrauma**, Larchmont, v. 32, n. 15, p. 1135–1145, 1 ago. 2015.

SEHBA, F. A. et al. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. **Prog Neurobiol**, Oxford, v. 97, n. 1, p. 14–37, abr. 2012.

SIMS, C. R.; NGUYEN, T. C.; MAYEUX, P. R. Could Biomarkers Direct Therapy for the Septic Patient? **J Pharmacol Exp Ther**, Bethesda, v. 357, n. 2, p. 228–239, maio 2016.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, Chicago, v. 315, n. 8, p. 801–810, 23 fev. 2016.

TAGAMI, T. et al. Optimal range of global end-diastolic volume for fluid management after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multicenter prospective cohort study. **Crit Care Med**, Philadelphia, v. 42, n. 6, p. 1348–1356, jun. 2014.

TAUFIQUE, Z. et al. Predictors of Poor Quality of Life 1 Year After Subarachnoid Hemorrhage. **Neurosurgery**, New York, v. 78, n. 2, p. 256–264, fev. 2016.

TRUELSEN, T. et al. Changes in Subarachnoid Hemorrhage Mortality, Incidence, and Case Fatality in New Zealand Between 1981–1983 and 1991–1993. **Stroke**, Baltimore, v. 29, n. 11, p. 2298–2303, 1 nov. 1998.

VAN GIJN, J.; KERR, R. S.; RINKEL, G. J. E. Subarachnoid haemorrhage. **Lancet**, London, v. 369, n. 9558, p. 306–318, 27 jan. 2007.

VAN SWIETEN, J. C. et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. **Stroke**, Baltimore, v. 19, n. 5, p. 604–607, maio 1988.

YUKI, K.; MURAKAMI, N. Sepsis pathophysiology and anesthetic consideration. **Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets**, Sharjah, v. 15, n. 1, p. 57–69, 2015.