

Há evidências para utilização da estatina como profilaxia do vasoespasm cerebral após hemorragia subaracnóidea espontânea?

Are there evidences for statin use as prophylaxis for cerebral vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage?

Guilherme Brasileiro de Aguiar¹, Alexandre Haddad de Souza², Aline Lariessy Campos Paiva²,
Guilherme Lellis Badke², Mario Luiz Marques Conti³, José Carlos Esteves Veiga⁴

Resumo

O vasoespasm cerebral após hemorragia subaracnóidea espontânea além de ser uma complicação relativamente comum, possui altos níveis de morbimortalidade, piorando o prognóstico neurológico nos pacientes vítimas de ruptura de aneurisma. Várias propostas profiláticas e terapêuticas vêm sendo empregadas objetivando reduzir os efeitos deste grave evento. Citam-se a intervenção neurocirúrgica precoce além do uso de fármacos que possam atuar na redução da cascata inflamatória que promove a redução do calibre arterial e consequente hipofluxo sanguíneo cerebral. As drogas classicamente associadas a benefícios na redução do vasoespasm são os bloqueadores dos canais de cálcio, entretanto, baseado no mecanismo de ação conhecido das estatinas, estas últimas têm sido usadas na profilaxia desta complicação. Alguns estudos foram realizados objetivando mostrar se as estatinas possuem impacto no prognóstico dos pacientes com Hemorragia Subaracnóide Espontânea por ruptura de aneurisma cerebral. Nesta revisão discutem-se os dados obtidos na literatura sobre o tema na tentativa de elucidar os reais benefícios do seu uso.

Descritores: Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA redutases, Vasoespasm intracraniano, Hemorragia subaracnóidea, Revisão

Abstract

Cerebral vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage besides being a common complication has high morbid and mortality levels, what worse neurological prognosis in patients who suffered aneurysm rupture. Many prophylactic and therapeutic approaches have been used aiming to reduce the effects of this severe event. It has been cited the premature neurosurgical intervention and also use of drugs that could act by reducing the inflammatory cascade that leads to arterial caliber reduction and sequential cerebral blood hypoflow. The classic drugs related with benefits in vasospasm reduction are calcium channel blockers, however, based on its action mechanism, statins are also has being used in prophylaxis for this complication. Some studies were performed aiming to show if statins have impact in prognosis of patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage due to brain aneurysm rupture. In this review it is been discussed data from literature about this theme for trying to elucidate the real benefits of its use.

Keywords: Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase Inhibitors, Intracranial vasospasm, Subarachnoid hemorrhage, Review

Introdução

O vasoespasm é a principal causa de morbimortalidade tardia após hemorragia subaracnóidea aneurismática espontânea (HSAe), podendo ocorrer a partir do 3º dia após o sangramento inicial. Sua maior ocorrência se dá entre o 4º e 14º dias após o evento hemorrágico. Devido a sua gravidade, vários estudos se propõem a buscar o tratamento ideal para esta complicação ou mesmo a profilaxia eficaz⁽¹⁾.

1. Médico Assistente da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Departamento de Cirurgia

2. Médico Residente em Neurocirurgia Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Departamento de Cirurgia

3. Professor Assistente da Faculdade de Ciências Médica da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Cirurgia

4. Professor Livre-Docente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Cirurgia

Trabalho realizado: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. São Paulo – Departamento de Cirurgia – Disciplina de Neurocirurgia

Endereço para correspondência: Guilherme Brasileiro de Aguiar. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Departamento de Cirurgia. Rua Cesário Motta Jr., 112 – Vila Buarque – 01221-900. São Paulo – SP - Brasil. Tel: 55 11 2176.7000. Email: guilhermebraguiar@yahoo.com.br

O vasoespasm detectável pela angiografia pode ser evidenciado em 21-70% dos pacientes com HSAe, geralmente a partir do 3º dia após o *ictus* hemorrágico. O período de pico do vasoespasm é entre o 6º e 8º dias, e espera-se sua resolução espontânea em duas a quatro semanas⁽²⁾. A etiologia do vasoespasm ainda não está bem definida, mas alguns estudos apontam para uma resposta inflamatória exacerbada envolvendo cascatas de interleucinas e fatores de necrose tumoral⁽³⁾. Com base nesta hipótese foram desenvolvidos estudos que procuram demonstrar o efeito de algumas drogas na diminuição da cascata inflamatória.

Devido a sua elevada letalidade, vários grupos de fármacos estão em teste para avaliar o benefício ao paciente que desenvolve vasoespasm. Dentre esses fármacos, se destacam as estatinas⁽⁴⁻⁷⁾ que, embora muitas vezes já sejam empregadas na prevenção do vasoespasm, não têm seu benefício claramente demonstrado na literatura.

O objetivo do presente artigo é realizar revisão da literatura a respeito do uso das estatinas para profilaxia de vasoespasm após HSAe, tentando elucidar os eventuais questionamentos quanto ao seu uso com base em alguns artigos publicados na literatura mundial.

Método

Foi realizada revisão da literatura sobre o tema, com base em artigos obtidos nas bases de dados PUBMED e LILACS publicados, preferencialmente, nos últimos cinco anos. Para a pesquisa foram utilizadas as palavras-chave: “Estatinas”, “Hemorragia subaracnóide”, “vasoespasm”. Os artigos selecionados foram analisados e as principais informações são expostas na forma desse artigo de revisão.

Discussão

O vasoespasm das artérias da circulação cerebral ocorre como consequência da resposta inflamatória após o evento hemorrágico intracraniano, desencadeando uma cascata de mediadores inflamatórios exacerbada⁽³⁾, desregulando a produção endotelial de substâncias vasoativas produzidas pelo endotélio arterial. Ocorre aumento da endotelina-1 que promove vasoconstrição arterial por diminuir a produção de óxido nítrico pelo endotélio arterial^(8,9). Apesar de a suspeita ser feita inicialmente com base no quadro clínico, o diagnóstico definitivo só pode ser firmado após realizada angiografia cerebral com evidência de diminuição do lúmen arterial como demonstrado na Figura 1. A existência e a evolução do vasoespasm também pode ser quantificada através do doppler transcraniano⁽¹⁾.

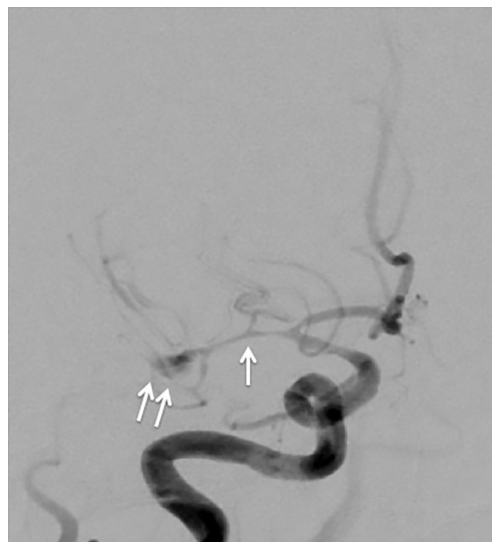


Figura 1 - Angiografia digital carotídea direita (incidência anteroposterior) demonstrando estreitamento (seta) da artéria cerebral média direita devido a vasoespasm, após ruptura de aneurisma artéria cerebral média (seta dupla). Fonte: Dr. Guilherme B. de Aguiar.

Apesar da etiologia ainda obscura, admite-se que a presença de hemoglobina no espaço perivascular seja um dos fatores responsáveis pelo vasoespasm após HSAe. Admite-se que reaja com o óxido nítrico inativando-o e reduzindo a sua capacidade vasodilatadora⁽¹⁰⁾.

Além da escala de avaliação clínica da HSAe feita por Hunt e Hess, 1968⁽¹¹⁾, o volume, a densidade e a duração da hemorragia visibilizada nas neuroimagens (constituintes da escala de Fisher)^(2,12) iniciais se mostraram importantes preditores da ocorrência de vasoespasm após HSAe⁽¹³⁾. A piora neurológica associada à ocorrência de vasoespasm também mostrou ser considerável fator prognóstico.

Sheth et al, 2014⁽¹⁴⁾ demonstraram ainda que o gênero masculino e a idade avançada constituem fatores protetores à ocorrência de vasoespasm. Em seu estudo ressaltaram, com relevância e significância estatística, que não há influência importante da história de tabagismo, hipertensão, localização do aneurisma no território da artéria comunicante posterior, escala de Hunt e Hess e tempo entre o *ictus* e a abordagem cirúrgica no desenvolvimento de vasoespasm⁽¹⁴⁾, contrariando vários paradigmas até então sobre o assunto.

Percebe-se, deste modo, que a redução do vasoespasm na HSAe promove redução na morbimortalidade desta afecção neurovascular aguda. Portanto, métodos clínicos e cirúrgicos para reduzi-la são indispensáveis no seu manejo. O uso de algumas drogas para reduzir esta complicação vem sendo estudado há muito tempo, sendo que os bloqueadores de canais de cálcio são classicamente associadas à redução das

complicações. Muroi et al, 2012⁽¹⁵⁾ demonstraram, em seu estudo clínico fase III, que o uso de antagonistas da endotelina provoca diminuição na incidência de vasoespasm. Entretanto estas drogas não mudam significativamente o resultado clínico, sobretudo a longo prazo⁽¹⁵⁾. Diante da necessidade do uso de drogas mais eficazes, recentemente, discute-se a importância das estatinas na profilaxia do vasoespasm em pacientes com HSAe.

A história das estatinas teve início em 1971 com estudos realizados por Akira Mondo e Masao Kuroda em Tokio* citados por Muroi et al⁽¹⁵⁾. Esta equipe observou que o fungo *Penicillium citrinum* produzia inibidores da 3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA) como defesa, impedindo a formação da substância mevalonato produzida por muitos microorganismos para formação de paredes celulares e citoesqueletos. Em 1976 a lovastatina foi isolada sendo a primeira estatina comercializada. Desde o início da sua descoberta foram utilizadas para redução dos lipídios corporais e na última década com novos estudos e suas atribuições à redução das respostas inflamatórias, abriu-se um leque para novas tentativas terapêuticas além da redução lipídica, como por exemplo, redução da resposta inflamatória da HSAe e consequentemente redução do vasoespasm cerebral. Essa utilização baseia-se no fato de que o vasoespasm ocorre como consequência da resposta inflamatória exacerbada, desregulando a produção endotelial de substâncias vasoativas, como o óxido nítrico, culminando com a vasconstrição arterial. O óxido nítrico tem a finalidade de atuar na camada muscular do vaso causando sua vasodilatação^(1,8,9).

As estatinas são fármacos que atuam inibindo a HMG-CoA redutase⁽⁴⁾, influenciando no sistema imunológico independente da sua propriedade de redução lipídica. Estudos laboratoriais mostraram uma modulação na resposta imunológica das células T *helper* tipo II, consequentemente também, na resposta inflamatória produzida pela HSAe⁽⁵⁾. Postulou-se que estas drogas poderiam influenciar a história natural do paciente com HSAe quanto à prevenção do vasoespasm, pois possui propriedades químicas que promovem o aumento da liberação de óxido nítrico, fato este observado em modelos desenvolvidos em cobaias de ratos, coelhos e cachorros⁽⁶⁾. Ressalta-se, entretanto que esta classe medicamentosa possui consideráveis efeitos colaterais tais como miopatia por rabdomiólise⁽⁴⁾. A estatina mais frequentemente utilizada em estudos para avaliar o efeito sobre o vasoespasm é a sinvastatina, geralmente em dose de até 80mg/dia⁽⁶⁻⁹⁾.

Foi demonstrado ainda que pacientes com HSAe e em uso de estatinas evoluem com diminuição da velocidade de fluxo arterial, ao exame de Doppler transcraniano, promovendo melhora da perfusão sanguínea cerebral e redução do vasoespasm^(1,8).

Vários estudos propuseram analisar estatisticamente a associação entre o uso destas drogas e a prevenção do vasoespasm. Estudo tipo *coorte* realizado no Instituto Nacional de Neurociências de Singapura admitiu 1381 casos de HSAe que foram acompanhados por trinta dias utilizando sinvastatina 40mg/dia não mostrando benefício real em sua amostra⁽⁹⁾.

Sanchez-Peña et al, 2012⁽¹⁶⁾ em seu ensaio clínico demonstraram que a incidência de vasoespasm foi menor e, quando presente, foi menos grave no grupo tratado com Atorvastatina 40 mg/dia por 21 dias. Entretanto concluíram que não foram encontradas diferenças significativas e de relevância epidemiológica respaldadas estatisticamente entre os pacientes que fizeram ou não uso destes fármacos quando comparado com o resultado clínico após 1 ano da hemorragia. Apesar disso, houve tendência de melhora com o uso das estatinas nos pacientes de alto risco pelas classificações de Hunt e Hess e de Fisher⁽¹⁶⁾.

No seu artigo de revisão, Kumar e Levine, 2012⁽¹⁷⁾ destacam o uso dos bloqueadores do canal de cálcio como as drogas mais eficazes em reverter ou diminuir o vasoespasm associado à HSAe. Apesar de evidenciarem que a administração precoce de altas doses de estatina possa diminuir os índices de espasm arterial, esta correlação não se mostrou tão bem estabelecida quanto a associação de antagonistas do cálcio, que já têm papel mais consolidado perante o tratamento desta entidade⁽¹⁷⁾. Porém, ressaltam ainda, que aqueles pacientes que faziam uso prévio de estatinas e que continuaram o tratamento após HSAe tiveram benefício significativo⁽¹⁷⁾.

Em 2012, um novo *Guideline*⁽¹⁸⁾ foi publicado sobre o manejo da HSAe e as condutas clínicas e cirúrgicas com maior nível de evidência que devem ser usadas durante o tratamento. Quanto ao vasoespasm, foi enfatizado o valor prognóstico do uso de nimodipina e manutenção de *status* eurolêmico como as medidas de maior significância. Em relação ao uso das estatinas, foi mencionado que, apesar de metanálises recentes não comprovarem reais benefícios do uso destas drogas, estudos mais acurados, fase III, estão em andamento⁽¹⁸⁾.

Em um trabalho de *coorte* publicado em maio de 2012 por McGirt et al⁽⁶⁾, administrou-se a um grupo de pacientes a dose de 80mg /dia de sinvastatina, desde o dia da admissão até pelo menos 14 dias após o *ictus* hemorrágico. Após a inclusão de 340 pacien-

* Mondo, Kuroda (1971) APUD Muroi C, Seule M, Mishima K, Keller E. Novel treatments for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Curr Opin Crit Care. 2012; 18:119-26⁽¹⁵⁾.

Tabela 1

Comparação da metodologia e resultado dos principais artigos sobre uso de estatinas em hemorragia subaracnóidea espontânea.

<i>Autores</i>	<i>Ano de publicação</i>	<i>Tipo de estatina utilizada</i>	<i>Dose</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Evidência de benefício</i>	<i>Significância estatística dos resultados</i>
Sanchez-Peña et al	2012	Atorvastatina	40mg/dia	Ensaio clínico	Sim	Não
Kumar e Levine	2012	NM	NM	Revisão sistemática	Sim	Não
Connolly et al	2012	NM	NM	Revisão sistemática	Não	Não
McGirt et al	2012	Sinvastatina	80mg/dia	Ensaio clínico	Não	Não
Lynch et al	2005	Sinvastatina	NM	Ensaio clínico	Sim	Sim

LEGENDA: NM – não mencionado(a).

tes, observou-se que o uso desta droga não reduziu a incidência de vasoespasm sintomático ou da taxa de mortalidade⁽⁶⁾.

A maioria dos estudos a respeito da utilização das estatinas não revela o real benefício de seu uso, entretanto há um artigo clássico de Lynch et al, 2005⁽⁸⁾ que destaca clara melhora clínica dos pacientes que se utilizaram destas drogas⁽⁸⁾. Mas, apesar desta conclusão favorável, destaca que mais estudos multicêntricos são necessários para resultados mais precisos (Tabela 1).

Conclusão

Após esta revisão percebe-se que apesar de vários trabalhos na literatura envolvendo a utilização das estatinas na profilaxia do vasoespasm, a grande maioria não evidenciou real benefício do uso de estatinas na prevenção do vasoespasm na HSAe. Destaca-se, porém que diversos artigos relacionados ao tema foram desenvolvidos com base em casuística reduzida, ou em grupos controles não randomizados. Assim, fica clara a necessidade da realização de novos estudos multicêntricos, com melhor controle clínico das variáveis para podermos obter conclusões mais significativas.

Referências bibliográficas

1. Santana DLP, Figueiredo EG, Nogueira AB, Romero FR, Teixeira MJ. O Efeito das estatinas na prevenção de vasoespasm cerebral secundário a hemorragia subaracnoidea espontânea. J Bras Neurocirurg. 2010; 21:230-3.
2. Sandsmark DK, Kumar MA, Park S, Levine JM. Multimodal monitoring in subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2012; 43:1440-5.
3. Dhar R, Diring M. Statins and anti-inflammatory therapies for subarachnoid hemorrhage. Curr Treat Options Neurol. 2012; 14:164-74.
4. Ayer RE, Ostrowski RP, Sugawara T, Ma Q, Jafarian N, Tang J, et al. Statin-induced T-lymphocyte modulation and neuroprotec-

- tion following experimental subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir Suppl. 2013; 115:259-66.
5. Goddard AJP, Raju PPJ, Gholkar A. Does the method of treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms influence the incidence and duration of cerebral vasospasm and clinical outcome? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75:868-72.
6. McGirt MJ, GarcesAmbrossi GL, Huang J, Tamargo RJ. Simvastatin for the prevention of symptomatic cerebral vasospasm following aneurismal subarachnoid hemorrhage: a single-institution prospective cohort study. J Neurosurgery. 2009; 110: 968-74.
7. Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, Dumont AS, Kassell NF, Bleck TP. Statin use was not associated with less vasospasm or improved outcome after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2008; 62:422-30.
8. Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, Friedman AH, Coon AL, Blessing R, et al. Simvastatin reduces vasospasm after aneurismal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. Stroke. 2005; 36:2024-6.
9. King NK, Tay VK, Allen JC, Ang BT. Prior statin use has no effect on survival after intracerebral hemorrhage in a multiethnic Asian patient cohort. Acta Neurochir Suppl. 2012; 114:343-6.
10. Kramer AH, Fletcher JJ. Statins in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Neurocrit Care. 2009; 12:285-96.
11. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysm. J Neurosurg. 1968; 28:14-20.
12. Kramer AH, Hehir M, Nathan B, Gress D, Dumont AS, Kassell AF, et al. A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2008; 109:199-207.
13. Mindea SA, Yang BP, Bendok BR, Miller JW, Batjer HH. Endovascular treatment strategies for cerebral vasospasm. Neurosurg Focus. 2006; 21:E13.
14. Sheth SA, Hausrath D, Numis AL, Lawton MT, Josephson SA. Intraoperative rupture during surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage is not associated with an increased risk of vasospasm. J Neurosurg. 2014; 120:409-14.
15. Muroi C, Seule M, Mishima K, Keller E. Novel treatments for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Curr Opin Crit Care. 2012; 18:119-26.
16. Sanchez-Peña P, Nouet A, Clarençon F, Colonne C, Jean B, Le Jean L, et al. Atorvastatin decreases computed tomography and

- S100-assessed brain ischemia after subarachnoid aneurysmal hemorrhage: a comparative study. *Crit Care Med*. 2012; 40:594-602.
17. Kumar MA, Levine. Critical care monitoring and management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Eur Neurol J*. [serial online] 2012; [cited 2014 March 14]; 4:19-27. Available from: <http://content.yudu.com/Library/A20aa4/EuropeanNeurological/resources/29.htm>
18. Connolly ES Jr, 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; 43:1711-37.

Trabalho recebido: 13/05/2014

Trabalho aprovado: 20/07/2014