Transformação Hemorrágica – Casuística de um Hospital

— I. Carmezim*, R. Oliveira**, C. Oliveira***, M. Miranda****, C. Cabral*, P. Ribeiro*****, A. Gomes******, A. Monteiro******* —

Resumo

A transformação hemorrágica, hemorragia cerebral relacionada com isquemia, é frequentemente interpretada como uma complicação, no entanto pode fazer parte da evolução natural do enfarte cerebral.

Métodos: Estudo observacional, retrospetivo e longitudinal através da análise dos processos clínicos de internamento de todos os doentes que, no período de dois anos, foram codificados com ambos os diagnósticos: "Oclusão de Artéria Cerebral não especificada, com enfarte cerebral" e "Hemorragia intracerebral". Foram avaliadas várias variáveis presentes à admissão, tipos de transformação hemorrágica de acordo com a Classificação do *European Cooperative Acute Stroke Study*, Escala de Rankin modificada à alta e mortalidade.

Resultados: Dos 1731 doentes admitidos com Acidente Vascular Cerebral isquémico, 1619 receberam tratamento de suporte e 112 doentes foram submetidos a trombólise. Obteve-se uma amostra final de 29 doentes. Esses doentes foram divididos em dois grupos de acordo com o tratamento instituído, tratamento de suporte e trombólise, sendo que a taxa de transformação hemorrágica foi respetivamente de 1,0% e 11,6%. Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto ao tipo de transformação hemorrágica (p=0,8).

Conclusão: A transformação hemorrágica do tipo Hemorragia Parenquimatosa foi a que se associou a pior prognóstico, traduzido por maior incapacidade funcional à alta e mortalidade.

Palavras-chave: enfarte cerebral; hemorragia cerebral

Abstract

Hemorrhagic transformation, cerebral hemorrhage related to ischemia, is often interpreted as a complication, however, it may be part of the natural evolution of cerebral infarction.

Methods: *An observational, retrospective and longitudinal study was carried out based on the analysis of clinical processes of all patients who, in the two year period of the study, were coded with both diagnoses: "Unspecified Cerebral Artery Occlusion with Cerebral Infarction" and "Intracerebral Hemorrhage". Several variables present at admission, types of hemorrhagic transformation according to ECASS classification, modified Rankin scale at discharge and mortality were evaluated.*

Results: *From the 1731 patients admitted with ischemic stroke, 1619 received supportive care and 112 patients underwent thrombolysis. A final sample of 29 patients was obtained. These patients were divided into two groups according to the treatment instituted, supportive treatment and thrombolysis, and the rate of hemorrhagic transformation was respectively 1,0% and 11,6%. There was no statistically significant difference between the two groups regarding the type of hemorrhagic transformation (p = 0,8).*

Conclusion: *Parenchymal Haemorrhage was associated with a worse prognosis, higher functional disability and mortality.*

Keywords: *brain Infarction; brain hemorrhage*

INTRODUÇÃO

Transformação hemorrágica é a designação dada à hemorragia cerebral relacionada com isquemia cerebral. [1] A isquemia cerebral associa-se a alterações celulares e metabólicas que causam rutura da barreira hematoencefálica conduzindo a uma resposta inflamatória exuberante. [2,3] Estas alterações levam à perda da capacidade de autorregulação cerebral o que predispõe ao extravasamento vascular a nível do tecido isquémico causando lesão do parên-

* IFE Medicina Interna – Serviço de Medicina do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Portugal.

** Assistente de Medicina Geral e Familiar – ULS Guarda, Portugal.

*** Assistente Hospitalar de Medicina Interna - Serviço de Medicina do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Portugal.

**** Assistente Hospitalar de Medicina Interna - Serviço de Medicina do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Portugal.

***** Assistente Hospitalar de Medicina Interna - Serviço de Medicina do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Portugal.

****** Coordenadora da Unidade de AVC e Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna - Serviço de Medicina do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Portugal.

******* Chefe de Serviço e Diretor do Serviço de Medicina – Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Portugal.

quima cerebral por compressão mecânica, isquemia e toxicidade dos componentes sanguíneos. [4,5] Todo este processo é altamente dependente do tempo de isquemia cerebral. [5] Apesar de ser frequentemente considerada como uma complicação, a transformação hemorrágica pode fazer parte da evolução natural do enfarte cerebral. [6] Ao ocorrer recanalização do vaso ocluído, há exposição do endotélio à lesão de reperfusão, podendo levar a extravasamento de sangue. [7] Molina *et al.* verificaram um melhor prognóstico em doentes com transformação hemorrágica assintomática o que poderá ser justificado pela recanalização arterial. [8]

Há vários fatores relacionados com um aumento da probabilidade de transformação hemorrágica, uns mais consensuais que outros. A presença de hipodensidade superior a um terço do território da artéria cerebral média na tomografia computorizada cerebral (TC-CE) na admissão foi considerada por Berger *et al.* como um dos preditores mais simples para o desenvolvimento de hematomas parenquimatosos extensos. [9] Foram considerados outros preditores de transformação hemorrágica, nomeadamente o sinal da artéria cerebral média hiperdensa, um *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) elevado, acidente vascular cerebral (AVC) de etiologia cardioembólica, hiperglicemia na fase aguda, colesterol LDL baixo e trombocitopenia. [1,10] A incidência de transformação hemorrágica também está relacionada com o tipo de tratamento realizado na fase aguda do AVC, sendo de 0,6% em doentes submetidos a tratamento de suporte e de 4,8 ou 8,0% em doentes submetidos, respetivamente, a trombólise ou trombectomia mecânica. [11,12]

A idade avançada, pela angiopatia amiloide associada, e a pressão arterial sistólica elevada à admissão são fatores de risco menos consensuais para transformação hemorrágica. [10] Paciaroni *et al.* verificaram que a pressão sistólica elevada à admissão é um fator de risco de transformação hemorrágica apenas em doentes submetidos a tratamento trombolítico. [2]

Na prática, é difícil integrar todos estes fatores na avaliação do risco individual de cada doente, pelo que surgiram vários *scores* de risco de transformação hemorrágica para doentes submetidos a trombólise (Quadro I). O *Hemorrhage After Thrombolysis* (HAT) *Score* foi validado externamente mas nem sempre com a mesma capacidade discriminatória e a *Multicenter Stroke Survey Scale* não foi validada numa coorte independente. [12,16] O "*GRASPS score*" utiliza variáveis clínicas facilmente acessíveis à admissão, apresentando uma boa capacidade preditiva da ocorrência de transformação hemorrágica em doentes submetidos a trombólise nas primeiras três horas de instalação dos défices neurológicos. [12]

QUADRO I - *Scores* de risco de transformação hemorrágica.

Hemorrhage After Thrombolysis (HAT) Score	*Multicenter Stroke Survey Scale*	*Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with IV tPA*
Antecedentes de Diabetes ou glicemia à admissão >200mg/dL	Idade	Idade
NIHSS antes da trombólise	NIHSS antes da trombólise	NIHSS
Presença de hipodensidade na TC inicial	Glicemia à admissão	Pressão arterial sistólica
	Plaquetas	Sexo
		Raça
		Glicemia

Existem várias classificações para a transformação hemorrágica, baseando-se em aspetos clínicos e/ou imagiológicos. A classificação de transformação hemorrágica sintomática ou assintomática é pouco consensual uma vez que o agravamento clínico pode estar relacionado com outros fatores que não a hemorragia, nomeadamente com o edema associado à isquemia cerebral ou com a diminuição da pressão de perfusão cerebral. [14]

No estudo *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS), a hemorragia sintomática foi definida como a hemorragia detetada na TC-CE com relação temporal com o agravamento dos défices neurológicos. [17] No estudo *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II* (PROACT II) a transformação hemorrágica foi considerada sintomática quando se associou a um agravamento do NIHSS superior ou igual a 4 pontos, nas primeiras 36 horas após trombólise. [18] O *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS) estabeleceu a Classificação de transformação hemorrágica com base em aspetos imagiológicos da TC-CE: enfarte hemorrágico (HI) e hemorragia parenquimatosa (PH), sendo cada uma dessas classes dividida em dois tipos (Quadro II). [10]

Tendo em consideração que são escassos os estudos na área de transformação hemorrágica a nível internacional e inexistentes em Portugal, os autores realizaram este estudo com o objetivo de caracterizar a população de doentes com transformação hemorrágica, espontânea e após trombólise, de um hospital português, tendo sido também realizada uma revisão bibliográfica a propósito do tema.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi feito um estudo observacional, retrospetivo e longitudinal através da análise dos processos clínicos de internamento de todos os doentes que, no período de 1 de Janeiro de 2014 a 31 de Dezembro de 2015, foram codificados, segundo a base de dados dos Grupos de Diagnósticos Homogéneos, com ambos os diagnósticos "Oclusão de Artéria Cerebral não especificada, com enfarte cerebral" e "Hemor-

QUADRO II - Classificação da transformação hemorrágica *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS).

HI Enfartes petequiais sem efeito de massa	PH Hemorragia com efeito de massa
HI1: Pequenas petéquias ao longo das margens	PH1: ≤30% da área enfartada
HI2: Petéquias confluentes	PH2: >30% da área enfartada

ragia intracerebral" (Classificação Internacional de Doenças – CID 9, códigos 43491 e 431).

As variáveis avaliadas foram: sexo, idade, biometrias à admissão (pressão arterial sistólica e diastólica, temperatura auricular, glicemia), contagem de plaquetas, NIHSS à admissão, antiagregação e anticoagulação prévia e tempo sintomas-agulha (no caso de transformação hemorrágica após trombólise), Escala de Rankin modificada (mRS) à alta. As TC-CE dos doentes que sofreram transformação hemorrágica foram analisadas por um Especialista de Medicina Interna, com experiência na abordagem de AVC e com formação na área de Neuroimagem, com apoio da Neurorradiologia, tendo sido avaliadas segundo a Classificação ECASS. Como critérios de exclusão, estabeleceu-se que seriam excluídos os doentes que não apresentassem a totalidade dos dados avaliados.

As variáveis categóricas (Classificação ECASS da Transformação Hemorrágica e número de óbitos) foram descritas através de frequências e analisadas através do *teste qui-quadrado*. As variáveis contínuas (LDL, triglicéridos, mRS à alta) são apresentadas através de gráficos *Boxplot* e comparadas através do *teste t-student*. Os testes estatísticos foram aplicados para um nível de significância de 5%. O tratamento estatístico dos dados foi realizado através do *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS)®, versão 19.0 para *Windows*®.

RESULTADOS

Durante o período em análise, do universo de 1731 doentes admitidos com AVC isquémico, 1619 receberam tratamento de suporte e 112 doentes foram submetidos a trombólise (Figura 1). Obteve-se uma amostra final de 29 doentes que sofreram transformação hemorrágica. Nenhum doente foi excluído. A taxa de transformação hemorrágica foi para o grupo de tratamento de suporte e após trombólise respetivamente de 1,0% (n=16) e 11,6% (n=13).

Foram analisados todos os doentes submetidos a trombólise, tendo-se verificado que todos cumpriam critérios de elegibilidade para esse tratamento. Nenhum desses doentes foi submetido a terapêutica endovascular após trombólise.

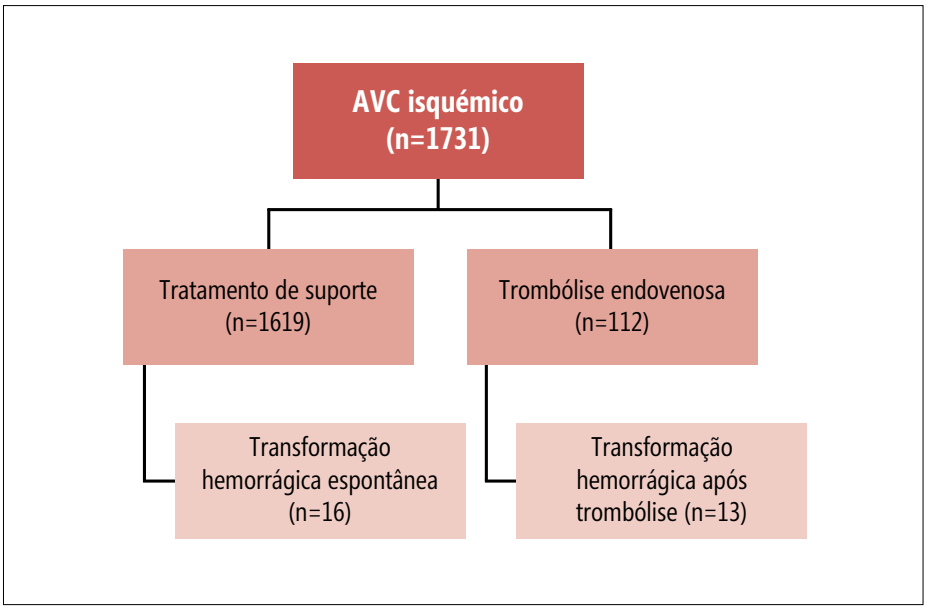

FIGURA 1 - Representação esquemática do método de amostragem.

No Quadro III são apresentados os resultados dos dois grupos no que diz respeito às variáveis analisadas à admissão.

No grupo de transformação hemorrágica espontânea verificou-se que esta já estava presente à admissão em 43,8% (n=7).

No grupo de doentes que foi submetido a trombólise, 46,2% (n=6) dos doentes já apresentavam à admissão sinais precoces de isquemia. Neste grupo a maioria (76,9%, n=10) das transformações hemorrágicas surgiram nas primeiras 24 horas.

No Quadro IV encontra-se a frequência de cada um dos tipos de transformação hemorrágica. Comparou-se os dois grupos (transformação hemorrágica espontânea *vs.* transformação

QUADRO III - Descrição das populações de ambos os grupos.

	Transformação Hemorrágica espontânea	Transformação Hemorrágica após trombólise
Sexo feminino	56,3%	38,5%
Idade média	82,1 ± 10,6	75,2 ± 8,2
PA sistólica	156,1 ± 20,6	142,5 ± 17,1
PA diastólica	81,7 ± 17,2	75,1 ± 13,9
Temperatura média	37,0 ± 0,9	36,5 ± 0,4
Glicemia	140,7 ± 41,7	146,1 ± 51,1
Fibrilhação auricular	68,8%	38,5%
Trombocitopenia (<150 000)	12,5%	46,2%
Colesterol LDL	85,6 ± 29,2	103 ± 31,3
Triglicerídeos	94,2 ± 25,5	147 ± 121,4
Antiagregação	37,5%	38,5%
Anticoagulação	31,3%	–
NIHSS médio	9,3 ± 7,0	13,8 ± 4,3
Tempo sintomas-agulha	–	164,4 ± 43,2

QUADRO IV - Tipos de transformação hemorrágica verificados.

	Transformação Hemorrágica espontânea	Transformação Hemorrágica após trombólise
Tipo	**%(n)**	**%(n)**
HI 1	25,0% (4)	0
HI 2	25,0% (4)	53,8%(7)
PH 1	31,3%(5)	23,1%(3)
PH 2	18,8%(3)	23,1%(3)

hemorrágica após trombólise) quanto ao tipo de transformação hemorrágica (HI *vs.* PH) não se tendo verificado diferença estatisticamente significativa (p=0,8). Perante isto, foi feita uma análise do agregado global dos doentes, tendo sido comparado o mRS médio à alta e a mortalidade. A transformação hemorrágica do tipo PH foi a que apresentou um mRS médio mais elevado à alta (Figura 2), tendo os óbitos ocorrido apenas em doentes com transformação hemorrágica tipo PH (p=0,02).

O grupo com transformação hemorrágica espontânea apresentou um mRS médio de 4,0 (± 1,7) e o grupo de transformação hemorrágica após trombólise de 4,3 (± 1,1).

Em relação à taxa de mortalidade durante o internamento, foi avaliada a mortalidade precoce (na primeira semana, diretamente relacionada com o AVC) e a mortalidade tardia (relacionada com complicações, nomeadamente infeciosas, aspiração, tromboembolismo pulmonar e cardíacas). No grupo de transformação hemorrágica espontânea verificou-se uma taxa de mortalidade de 18,8% (6,25% morte precoce e 12,5% morte tardia) e no grupo transformação hemorrágica após trombólise a taxa de mortalidade foi de 23,1% (15,4% morte precoce e 7,7% morte tardia).

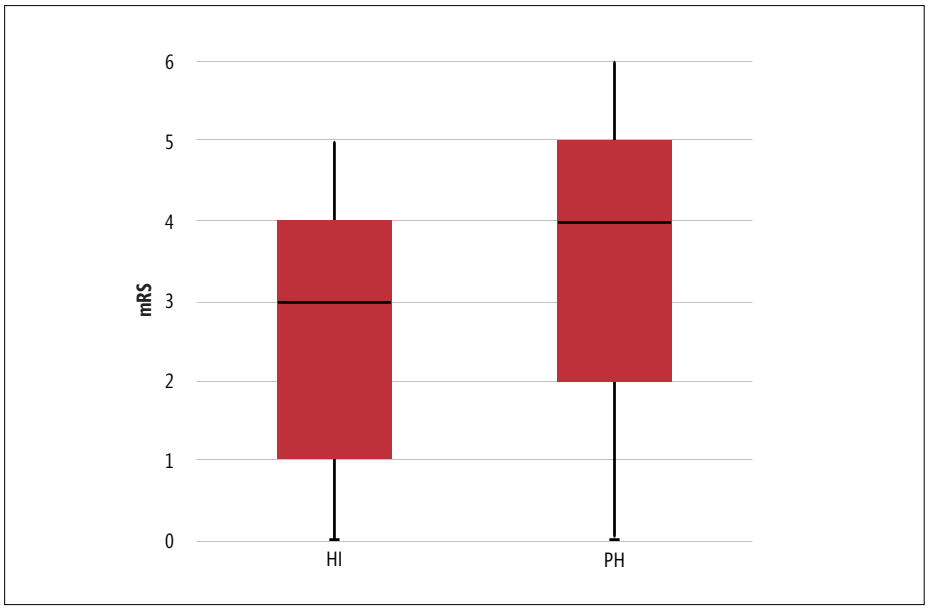

FIGURA 2 - *Boxplot* apresentando os valores de mRS à alta hospitalar de acordo com o tipo de transformação hemorrágica para toda a amostra de doentes. Legenda: HI – haemorrhagic infarction; PH – parenchymal haemorrhages.

DISCUSSÃO

A incidência de transformação hemorrágica é muito variável entre os diferentes estudos uma vez que muitos deles se baseiam na análise de subgrupos de estudos desenhados com outros objetivos, traduzindo-se numa grande variabilidade metodológica nomeadamente em termos da classificação da transformação hemorrágica utilizada ou do *timing* do estudo imagiológico.

A incidência de transformação hemorrágica após trombólise neste estudo (11,6%) foi superior à incidência verificada em outros estudos, nomeadamente no estudo publicado por Menon *et al.* (4,8%). [12] Uma possível justificação é tempo sintomas-agulha ter sido superior (177,5 ± 45,4 min enquanto que no estudo de Menon *et al.* foi de 135 minutos). Além disso, cerca de 46,2% dos doentes já apresentavam à admissão sinais precoces de isquemia.

Consideramos que a taxa de transformação hemorrágica à admissão foi elevada embora não encontrássemos outros estudos com referência a este parâmetro, uma vez que a maioria dos estudos analisou apenas doentes com AVC isquémico submetidos a trombólise (sendo por isso excluídos doentes com hemorragia à admissão). Este fato pode ser justificado pela demora na procura de cuidados médicos após a instalação dos défices neurológicos.

Ao contrário do grupo que foi submetido a trombólise e que realizou TC-CE após 24 horas para controlo, o outro grupo apenas realizou TC-CE em caso de agravamento neurológico, podendo assim não ter sido detetadas transformações hemorrágicas assintomáticas.

A conjugação de patologia isquémica aguda e hemorragia dificultam a abordagem terapêutica destes doentes. De acordo com as recomendações atuais, a administração oral de ácido acetilsalicílico nas primeiras 24 a 48 horas após o início do AVC é indicada na maioria dos doentes (Classe I, nível de evidência A) [21], estando contra-indicada na presença de hemorragia cerebral. [22] É considerado razoável, em doentes com elevado risco de transformação hemorrágica (enfartes extensos, por exemplo), atrasar o início da anticoagulação oral até aos 14 dias (Classe IIa, nível de evidência B). [23] Em doentes com transformação hemorrágica estabelecida, a anticoagulação pode ser mantida dependendo do cenário clínico (nomeadamente a extensão da transformação hemorrágica) e da indicação para anticoagulação (Classe IIb, nível de evidência C). [23]

Encontram-se em investigação terapêuticas para diminuição do risco de transformação hemorrágica através da inibição das metaloproteinases da matriz 2 e 9 e intervenções com potencial efeito neuroprotetor como a desferroxamina, estrogénios e cilostazol. [1]

Quanto ao prognóstico, nem o enfarte hemorrágico (HI) nem a presença de pequenos hematomas parenquimatosos sem proeminente efeito de massa (PH1) demonstraram contribuir para agravamento neurológico precoce, incapacidade ou morte aos 3 meses, ao contrário dos hematomas parenquimatosos com efeito de massa (PH2). [9,19] Além disso, a transformação hemorrágica do tipo HI relaciona-se

mais frequentemente com recanalização precoce, logo com menor área de enfarte e melhor prognóstico. [20] Neste estudo a transformação hemorrágica do tipo PH foi a que se associou a um pior prognóstico.

CONCLUSÃO

Não se verificou diferença estatisticamente significativa, entre o grupo que sofreu transformação hemorrágica espontânea ou após trombólise, quanto à incidência dos diferentes tipos de transformação hemorrágica.
As transformações hemorrágicas do tipo PH associaram-se a um pior prognóstico, com uma maior incapacidade funcional à data de alta. Apenas neste tipo de transformação hemorrágica se verificaram óbitos, tendo estes sido superiores no tipo PH2.

Sem conflito de interesses a declarar.

Correspondência
Ilídia Carmezim
Av. Rei Dom Duarte
3504-509 Viseu
Portugal
E-mail: ilidiacarmezim@gmail.com
Tel: 967982953

BIBLIOGRAFIA

1. Hornig CR, Dorndorf W, Agnoli AL. Hemorrhagic cerebral infarction: a prospective study. Stroke. 1986; 17: 179–185.
2. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, et al. Early Hemorrhagic Transformation of Brain Infarction: Rate, Predictive Factors, and Influence on Clinical Outcome. Results of a Prospective Multicenter Study. Stroke. 2008; 39: 2249-2255.
3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke Study Group. Intracerebral Hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. Stroke. 1997; 28: 2109-2118.
4. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. Stroke. 1997 May;(28): 957-960.
5. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? Stroke. 2001 Jun; 32(6): 1330-1335.
6. Wang X, Lo EH. Triggers and mediators of haemorrhagic transformation in cerebral ischaemia. Mol Neurobiol. 2003;(28): 229-244.
7. Warach S, Latour LL. Evidence of reperfusion injury, exacerbated by thrombolytic therapy, in human focal brain ischemia using a novel imaging marker of early blood brain barrier disruption. Stroke. 2004; 35: 2659-2661.
8. Fisher M, Adams RD. Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction. J Neuropathol Exp Neurol. 1951; 10: 92-94.
9. Thanvi BR, Treadwell S, Robinson T. Haemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke following thrombolysis therapy: classification, pathogenesis and risk factors. Postgrad Med J. 2008; 84: 361-367.
10. von Kummer R. Cerebral Hemorrhage Following Thrombolysis in Stroke. Stroke Update. 2002.
11. Flynn RWV, MacDonald TM, Murray GD, et al. Prescribing Antiplatelet Medicine and Subsequent Events After Intracerebral Hemorrhage. Stroke. 2010; 41: 2606-2611.
12. Komotar RJ, Kim GH, Otten ML, Hassid B, Mocco J, Sughrue ME, et al. The role of complement in stroke therapy. Adv Exp Med Biol. 2008; 632: 23-33.
13. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Neurology. 2012; 79: 52-57.
14. Annan M, Gaudron M, Cottier JP, Cazals X, Dejobert M, Corcia P, et al. Functional Outcome of Hemorrhagic Transformation after Thrombolysis for Ischemic Stroke: A Prospective Study. Cerebrovasc Dis Extra. 2015; 5(3): 103-106.
15. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Final Results of the Multi MERCI Trial. Stroke. 2005; 36: 1432-1438.
16. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L, et al. The HAT Score: A simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. Neurology. 2008; 71(18): 1417-1423.
17. Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, Demchuk AM, Kasner S. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2008; 17(6): 331-333.
18. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, Reeves M, Liang L, Olson DM, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. Stroke. 2012; 43(9): 2293-2299.
19. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, et al. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. Neurology. 2001; 57: 1603-1610.
20. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, et al. Hemorrhagic Transformation within 36 hours of a cerebral infarct: Relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) Cohort. Stroke. 1999; 30: 2280-2284.
21. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014.
22. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2013; 44: p. 870-947.
23. Zhang J,Yang Y, Sun H, Xing Y. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. Ann Transl Med. 2014 Aug; 81.