

**A IMPORTÂNCIA DA VOLTA DO NIMODIPINO PARA O BRASIL:
OPÇÕES FARMACOLÓGICAS PARA O TRATAMENTO DO
VASOESPASMO CEREBRAL PÓS HEMORRAGIA SUBARACNÓIDE
PRIMÁRIA – REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

Eixo: Construção de Saberes e Intervenções em Saúde

Samantha Cristina da Silva Chaves

Discente de medicina da Universidade Federal de Catalão – GO

Danillo Paulo da Silva Vitalino

Discente de medicina da Universidade Federal de Catalão – GO

Amanda Mendes Santos

Discente de medicina da Universidade Federal de Catalão – GO

Pedro Lucas Mendes Silva

Discente de medicina da Universidade Federal de Catalão – GO

Heitor Soares Brandão

Discente de medicina da Universidade Federal de Catalão – GO

Rodrigo Lajovic Safatle

Neurocirurgião na Clínica NeuroDerma, Catalão – GO

RESUMO:

Introdução: Vasoespasmo cerebral refere-se a redução do diâmetro das artérias cerebrais, ocorrendo pós manejo de hemorragia subaracnóidea (HSA) aneurismática. Como consequência, há isquemia cerebral tardia, que gera comprometimento neurológico. O nimodipino enteral está presente na diretriz do ano de 2023 da American Heart Association/American Stroke Association como o mais alto nível de evidência (1A) para prevenção de vasoespasmo cerebral após HSA, apresentando benefícios na prevenção e

melhorando resultados funcionais. Ademais, o Brasil não possui importação nem fabricação própria do nimodipino, desde setembro de 2022, quando foi descontinuado pela empresa farmacêutica goiana VITAMEDIC. **Objetivo:** Revisar sistematicamente a literatura de todos os medicamentos orais e endovenosos para prevenção de vasoespasmos cerebrais pós HSA, indicar a utilização desses medicamentos com base em suas evidências e apresentar a falta do nimodipino no Brasil. **Resultados:** Foram selecionados 27 artigos para leitura completa e composição dessa revisão, retirados das bases PubMed, LILACS, Scopus e BVS, além de 3 artigos de referências advindas do guideline atual do assunto, o qual também foi incluído manualmente, totalizando 31 trabalhos. O nimodipino demonstrou eficácia na redução do vasoespasmos cerebral após HSA aneurismática, embora não tenha demonstrado redução significativa na mortalidade. Outros medicamentos, como milrinone, clazosentan, cilostazol e estatinas também apresentaram benefícios, mas sua eficácia e segurança podem variar dependendo das circunstâncias individuais do paciente. **Conclusão:** Entre as abordagens farmacológicas disponíveis, a nimodipina continua sendo o único fármaco com benefício comprovado na prevenção de déficits neurológicos após HSA aneurismática e não está presente no Brasil em nenhuma forma de administração, o que compromete o desempenho desses pacientes e mostra que medidas cabíveis devem ser tomadas.

Palavras-chave: Vasoespasmos intracranianos; Hemorragia subaracnóidea aneurismática; Nimodipino; Isquemia encefálica

INTRODUÇÃO:

Vasoespasmos cerebrais refere-se ao estreitamento ou redução do diâmetro das artérias cerebrais ocorrendo pós manejo de hemorragia subaracnóidea aneurismática (HSA) constituindo um dos maiores desafios do manejo da HSA e sendo o maior contribuinte para a morbidade e mortalidade (LEE et al., 2023).

O vasoespasmos ocorre em cerca de 30% dos pacientes, entre o quarto e o décimo quarto dia após a HSA, de modo que vários mecanismos foram implicados para a sua progressão, como a produção diminuída de óxido nítrico (NO) no endotélio e a degradação da hemoglobina (Hb) que leva ao aumento de endotelina-1 (CHUGH et al., 2019).

Como consequência do vasoespasmos, há isquemia cerebral tardia (ICT) que gera comprometimento neurológico focal ou queda de pelo menos 2 pontos na Escala de Coma de Glasgow (ECG), o qual deve durar pelo menos uma hora (HOH BL et al., 2023). Em função disso, faz-se necessário um tratamento eficaz como forma de prevenção à ICT.

Neste caso, o uso de Nimodipino é o principal indicado com nível de evidência A e classe de recomendação 1, apresentando benefícios na prevenção de ICT e melhorando os resultados funcionais (CARLSON et al., 2020). O Nimodipino é um antagonista dos canais lentos de cálcio da classe das diidropiridinas, bloqueadores dos canais de cálcio, consequentemente, relaxando a vasculatura cerebral (HOH BL et al., 2023).

A indústria farmacêutica goiana VITAMEDIC, uma das responsáveis por grande porcentagem da produção de nimodipino no Brasil, em 30/08/2022, descontinuou sua produção por motivos de ‘processo de fabricação’, segundo o Painel de descontinuação de

medicamentos, presente no site da ANVISA (Notificações de descontinuação e reativação de fabricação e importação de medicamentos, 2023).

Atualmente o Brasil está usando medicamentos de segunda ou terceira linha de comprovação para prevenção ou tratamento de vasoespasm cerebral, como labetalol, nicardipina, esmolol, hidralazina, enalapril e nitroprussiato. Nesse sentido, Gatto e colaboradores (2022) enfatizam que a droga mais utilizada e com melhores evidências científicas para se fazer angioplastia percutânea química para o tratamento de vasoespasm cerebral é o nimodipino, entretanto sua formulação injetável não é liberada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil.

Além de não termos mais produção nacional deste medicamento, a importação e manipulação fica à mercê de grandes centros favorecidos financeiramente para utilização em seus pacientes. Por outro lado, em todo o restante do Brasil está em falta.

A falta desse medicamento pode comprometer qualidades de vida, pois a isquemia cerebral tardia, decorrente do processo de vasoespasm, é altamente capaz de causar disfuncionalidade ao indivíduo e, portanto, é uma questão de saúde pública pela qual devemos lutar, a fim de trazer este medicamento de volta ao nosso país.

Este artigo é inédito, pois nenhuma revisão brasileira teve ampla discussão com todos os medicamentos disponíveis para vasoespasm após hemorragia subaracnóide, nem discutiu a falta desse medicamento em nosso país.

OBJETIVO:

Revisar a literatura de todos os medicamentos orais e endovenosos para prevenção de vasoespasm cerebral pós hemorragia subaracnoidea aneurismática, indicar a utilização desses medicamentos com base em suas evidências e apresentar a falta do nimodipino no Brasil.

METODOLOGIA:

A busca foi realizada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LiLACS), PubMed e Scopus, e limitou-se a artigos entre o período de 2018 a 2023 que atenderam aos critérios de serem revisões de literatura, revisões sistemáticas com ou sem metanálise, ensaios clínicos randomizados ou não, ou relatos ou séries de caso.

A estratégia de busca utilizada foi: “pharmacological treatment” AND “cerebral vasospasm” AND “subarachnoid hemorrhage”; idêntica em todas as bases de dados.

Em seguida, foram excluídos os artigos duplicados e aqueles que não apresentaram texto completo gratuito e disponível para leitura. Assim, passou-se para análise dos títulos e resumos dos artigos de forma independente por cada um dos autores, sendo selecionados aqueles cuja temática se enquadra a essa pesquisa, com dois autores que analisaram a mesma base de dados. Em seguida, caso houvesse dúvidas quanto a se encaixar nessa pesquisa, o artigo era decidido por um terceiro autor independentemente.



Ao final, foram selecionados 27 artigos para leitura completa e composição dessa revisão de literatura, além de 3 artigos de referências advindas do guideline atual do assunto, o qual também foi incluído manualmente, totalizando 31 trabalhos científicos.

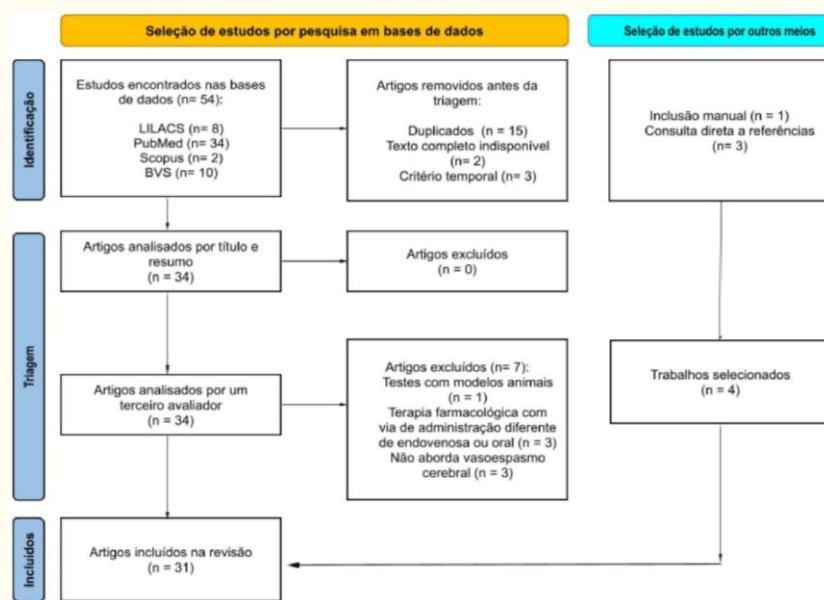


Figura 1 - Fluxograma da revisão de literatura. **Fonte:** adaptado de PRISMA, 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A eficácia da **nimodipina** oral e endovenosa no tratamento de vasoespasm cerebral tem sido amplamente estudada e comparada com outros medicamentos em estudos. Neste contexto, discutiremos resultados desses estudos e compararemos a nimodipina com medicamentos relevantes.

Ressalta-se, inicialmente, que a nimodipina, conforme revisão de literatura conduzida por Chugh e colaboradores (2019), embora seja um bloqueador dos canais de cálcio, atua através de vários outros mecanismos que ajudam a diminuir a incidência de vasoespasm cerebral e isquemia cerebral tardia, a saber um efeito neuroprotetor, diminuindo a morte das células neuronais, o influxo intracelular de cálcio e melhorando a viscosidade do sangue. Alguns estudos também demonstraram efeito de antiagregação plaquetária e dilatação da circulação colateral das leptomeninges, que também contribuem para tal efeito neuroprotetor (CHUGH et al., 2019).

Vários estudos destacaram a eficácia da nimodipina no tratamento profilático do vasoespasm cerebral após hemorragia subaracnóidea aneurismática. Em um estudo controlado por Lee et al. (2023), que envolveu 554 pacientes, a nimodipina demonstrou uma redução significativa na incidência de espasmo arterial cerebral em comparação com o grupo controle (21% vs. 42%, respectivamente). Além disso, o tratamento com nimodipina melhorou os desfechos neurológicos em 3 meses após a hemorragia subaracnóidea. No entanto, não houve informações específicas sobre a morbidade ou mortalidade associada ao uso de nimodipina nesse estudo.

Além disso, uma revisão sistemática e meta-análise conduzida por Lukito et al. (2022) concluiu que a nimodipina reduziu significativamente a incidência de vasoespasmó sintomático e melhorou os resultados clínicos em pacientes com hemorragia subaracnóidea aneurismática. No entanto, a nimodipina não reduziu significativamente a mortalidade em pacientes com a HSA.

De acordo com o estudo de Carlson et al. (2020), em relação às vias de administração, comparando a nimodipina oral com a nimodipina intraventricular EG-1962, não houve aumento dos prognósticos favoráveis com a nimodipina intraventricular de 600mg. Os indivíduos com grau 2 na escala da World Federation of Neurological Surgeons tiveram resultados mais favoráveis no uso da nimodipina oral, enquanto indivíduos com graus 3-4 apresentaram melhor resultado com EG-1962. Sobre os efeitos adversos, a hipotensão foi menos comum e a hidrocefalia mais comum no grupo da nimodipina intraventricular.

Milrinone: Abulhasan et al. (2021) e Castle-Kirszbaum et al. (2021) evidenciaram o uso de milrinone endovenoso no tratamento do vasoespasmó cerebral refratário. Os resultados sugeriram uma redução significativa na morbidade e mortalidade em pacientes tratados com milrinone. No entanto, é importante notar que a nimodipina é considerada o tratamento padrão em outros países, incluindo os Estados Unidos (Takeuchi et al., 2021), e não houve comparação direta com a nimodipina nos estudos mencionados.

Clazosentan: Cho et al. (2019) avaliaram que o clazosentan demonstrou ser eficaz na diminuição de Déficit Neurológico Isquêmico Tardio. Em relação à mortalidade e morbidade aos 6 meses relacionada ao vasoespasmó em pacientes após HSA, houve menor ocorrência de eventos com o uso de clazosentan endovenoso, comparado ao placebo, porém sem significância estatística. A administração de clazosentan também reduziu o vasoespasmó angiográfico. Bruder et al. (2022) e Endo et al. (2022) destacaram o clazosentan como um medicamento que reduz a incidência e a gravidade do vasoespasmó cerebral. A eficácia do clazosentan foi comparada diretamente com a nimodipina em um grande estudo randomizado (Endo et al., 2022) e não mostrou benefício significativo na mortalidade ou morbidade. Maruhashi e Higashi (2021) sugerem ainda um aumento dos efeitos adversos com o uso do clazosentan.

Cilostazol: Liu et al. (2022) investigou o cilostazol oral no tratamento da hemorragia subaracnóidea aneurismática e relatou que pode reduzir o vasoespasmó cerebral. Na revisão de Dayyani et al. (2022), o cilostazol apresentou baixa certeza quanto à diminuição do vasoespasmó cerebral (OR, 0.39 [IC 95%, 0.19-0.79]; RAR, -23.01% [IC 95%, -5.82 to -37.26]). Além disso, uma meta-análise mostrou que o tratamento com antiplaquetários, incluindo cilostazol, reduziu a ocorrência de isquemia cerebral tardia e vasoespasmó sintomático. No entanto, é importante notar que são necessários mais estudos para confirmar.

Ozagrel: Narayan et al. (2019) destacaram, em uma análise dos desfechos dos pacientes, que houve mais vasoespasmó pré-operatório no grupo que usou o ozagrel na dose de 80mg/dia, via endovenosa, do que no grupo placebo. Contudo, considerando o subgrupo com vasoespasmó pré-operatório, o desfecho positivo foi maior no grupo do ozagrel.

Nicardipina: Dayyani et al. (2022) mencionaram que a nicardipina pode reduzir vasoespasm cerebral (OR, 0.37 [IC 95% 0.17–0.79]; baixa certeza; RAR, –24.20% [IC 95%, –5.82 até –39.05]. Na revisão de Maruhashi e Higashi (2021), a nicardipina, por meio de implantes de liberação prolongada, restritos a pacientes clipados cirurgicamente, reduziu o vasoespasm angiográfico e melhorou desfechos neurológicos e mortalidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Os achados reforçam a importância do uso precoce da nimodipina no manejo clínico em comparação com todos outros medicamentos orais e endovenosos disponíveis para tratamento e prevenção de vasoespasm cerebral após HSA aneurismática, segundo essa revisão, corroborando com o recomendado pela American Heart Association/American Stroke Association como o mais alto nível de evidência (1A).

Entre as abordagens farmacológicas disponíveis, a nimodipina continua sendo o único fármaco com benefício comprovado na prevenção de déficits neurológicos após HSA aneurismática e não está presente no Brasil em nenhuma forma de administração, o que compromete o desempenho desses pacientes e mostra que medidas cabíveis devem ser tomadas.

Agradecimentos e financiamento: Nenhum financiamento foi necessário para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS:

1. AL-MUFTI, Fawaz et al. **Novas estratégias de manejo para vasoespasm medicamento refratário após hemorragia subaracnóidea aneurismática.** Journal of the Neurological Sciences, 2018.
2. CHUGH, Chandril et al. **Vasoespasm cerebral e isquemia cerebral tardia: revisão da literatura e abordagem terapêutica.** Neurology India, 2019.
3. DAYYANI, Mojtaba et al. **Terapias profiláticas para morbidade e mortalidade após hemorragia subaracnóidea aneurismática: revisão sistemática e metanálise em rede de ensaios randomizados.** Stroke, 2022.
4. JUIF, Pierre-Eric; DINGEMANSE, Jasper; UFER, Mike. **Farmacologia clínica do clazosentano, um antagonista seletivo do receptor da endotelina A para prevenção e tratamento do vasoespasm cerebral relacionado à HSA.** Frontiers in Pharmacology, 2021.
5. MUHAMMAD, Sajjad et al. **Alvo na proteína de alta mobilidade grupo 1 na hemorragia subaracnóidea: revisão sistemática.** International Journal of Molecular Sciences, 2020.



6. ZHONG, Shiyu et al. **Impactos das estratégias de terapia com estatinas na incidência de eventos cerebrovasculares isquêmicos em pacientes com hemorragia subaracnóideia aneurismática: revisão sistemática e metanálise em rede Bayesiana.** Neurosurgery, 2022.
7. NARAYAN, Vinayak et al. **Ozagrel para manejo pós-operatório de hemorragia subaracnóideia aneurismática.** Neurology India, 2019.
8. VAN LIESHOUT, Jasper H. et al. **Introdução à fisiopatologia da hemorragia subaracnóideia aneurismática.** Neurosurgical Review, 2018.
9. SOLIMAN, Rabie; ZOHRY, Gomaa. **Efeitos do sulfato de magnésio e da milrinona sobre o vasoespasm cerebral após hemorragia subaracnóideia por aneurisma: estudo randômico.** Brazilian Journal of Anesthesiology, 2019.
10. SANTOS-TELES, Alex Goes et al. **Eficácia e segurança da milrinona no tratamento do vasoespasm cerebral após hemorragia subaracnóideia: uma revisão sistemática.** Revista Brasileira de Terapia Intensiva, 2021.
11. GATTO, Luana Antunes Maranhã et al. **Angioplastia química com nitroglicerina para vasoespasm após hemorragia subaracnóideia: série de casos e revisão.** Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery, 2022.
12. MARAZZI, Thire Baggio Machado; MENDES, Pedro Vitale. **Atualizações sobre hemorragia subaracnóideia aneurismática: há algo realmente novo?.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2022.
13. CHO, Steve S. et al. **Clazosentano para hemorragia subaracnóideia aneurismática: uma metanálise atualizada com análise sequencial de ensaios.** World Neurosurgery, 2019.
14. CRESPIY, Thibaud et al. **Qual protocolo de milrinona para tratar vasoespasm cerebral associado à hemorragia subaracnóideia?.** Journal of Neurosurgical Anesthesiology, 2019.
15. HIGASHIDA, Randall T. et al. **Reversão do vasoespasm com clazosentano após hemorragia subaracnóideia aneurismática: estudo piloto.** World Neurosurgery, 2019.
16. CARLSON, Andrew P. et al. **Micropartículas de nimodipina intraventricular em dose única versus nimodipina oral para hemorragia subaracnóideia aneurismática.** Stroke, 2020.
17. CHEN, Junhui et al. **A atorvastatina reduz o vasoespasm cerebral e o infarto após hemorragia subaracnóideia aneurismática em adultos chineses idosos.** Aging (Albany NY), 2020.
18. SOKOLOWSKI, Jennifer D. et al. **Nimodipina após hemorragia subaracnóideia aneurismática: curso de 14 dias para pacientes que atendem aos critérios de alta hospitalar precoce.** Clinical Neurology and Neurosurgery, 2021.
19. ABULHASAN, Yasser B. et al. **Milrinona para vasoespasm cerebral refratário com isquemia cerebral tardia.** Journal of Neurosurgery, 2020.
20. CASTLE-KIRSZBAUM, Mendel et al. **Milrinona intravenosa para tratamento de isquemia cerebral tardia após hemorragia subaracnóideia: revisão sistemática agrupada.** Neurosurgical Review, 2021.
21. BRUDER, Nicolas et al. **O estudo REACT: desenho de ensaio clínico randomizado de fase 3 para avaliar a eficácia e segurança do clazosentano na prevenção da**



- deterioração devido à isquemia cerebral tardia após hemorragia subaracnóidea aneurismática.** BMC Neurology, v. 22, n. 1, p. 1-15, 2022.
22. ENDO, Hidenori et al. **Efeitos do clazosentano na morbidade relacionada ao vasoespasm cerebral e mortalidade por todas as causas após hemorragia subaracnóidea aneurismática: dois ensaios randomizados de fase 3 em pacientes japoneses.** Journal of Neurosurgery, 2022.
 23. LIU, Jiangfeng et al. **Cilostazol para hemorragia subaracnóidea aneurismática: revisão sistemática atualizada e metanálise.** Cerebrovascular Diseases, 2022.
 24. LUKITO, Patrick P. et al. **Heparina no tratamento da hemorragia subaracnóidea aneurismática: revisão sistemática e metanálise.** Neurosurgical Focus, 2022.
 25. LEE, Keng Siang et al. **Terapia antiplaquetária na hemorragia subaracnóidea aneurismática: metanálise atualizada.** Neurosurgical Review, 2023.
 26. MARUHASHI, Tatsuya; HIGASHI, Yukihito. **Uma visão geral da farmacoterapia para vasoespasm cerebral e isquemia cerebral tardia após hemorragia subaracnóidea.** Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2021.
 27. SOLAR, Peter et al. **Anti-inflamatórios não esteroidais na fisiopatologia do vasoespasm e da isquemia cerebral tardia após hemorragia subaracnóidea: uma revisão crítica.** Neurosurgical Review, 2021.
 28. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Notificações de descontinuação e reativação de fabricação e importação de medicamentos.** 2023.
 29. HOH, B. L. et al. **Diretriz para o manejo de pacientes com hemorragia subaracnóidea aneurismática: uma diretriz da American Heart Association/American Stroke Association.** Stroke, 2023.
 30. GERALDINI, F.; DE CASSAI, A.; DIANA, P. et al. **Uma comparação entre nimodipina enteral e intravenosa na hemorragia subaracnóidea: revisão sistemática e metanálise em rede.** Cuidados Neurócritos, 2022.
 31. GRÜTER, B. E.; WANDERER, S.; ANDEREGGEN, L. et al. **Incidência e desfecho do vasoespasm peri-intervencional durante tratamento endovascular ou microcirúrgico de aneurismas intracranianos não rompidos.** Neurosurgery, 2023.

Os autores nomeados declaram (não) apresentar conflito de interesse com a divulgação dos resultados deste trabalho.