

**MARIA DE FÁTIMA LEAL GRIZ**

**RELAÇÃO ENTRE DÉFICIT DA OLFAÇÃO E HEMORRAGIA  
SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA ANTES E APÓS  
TRATAMENTO**

**Recife  
2014**

**MARIA DE FÁTIMA LEAL GRIZ**

**RELAÇÃO ENTRE DÉFICIT DA OLFAÇÃO E HEMORRAGIA  
SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA ANTES E APÓS**

**TRATAMENTO**

Tese aprovada pelo colegiado do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de Doutora

**Orientador:** Prof. Dr. Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho

Linha de Pesquisa: Neurocirurgia – Intervenções neurocirúrgicas

**Recife**

**2014**

Ficha catalográfica  
elaborada pela

Bibliotecária: Mônica Uchôa,  
CRB4-1010

G872r Griz, Maria de Fátima Leal.  
Relação entre déficit da olfação e hemorragia subaracnoidea  
aneurismática antes e após tratamento / Maria de Fátima Leal Griz. –  
Recife: O autor, 2014.  
92 f.: il. ; 30 cm.

Orientador: Hildo Rocha Cirne Azevedo Filho.  
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.  
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do  
Comportamento, 2014.  
Inclui referências e anexos.

1. Hemorragia Subaracnoidea. 2. Complicações. 3. Olfação. 4.  
Transtornos do olfato. I. Azevedo Filho, Hildo Rocha Cirne (Orientador).  
II. Título.

616.8 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2014-133)

**RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE TESE DA  
DOUTORANDA MARIA DE FÁTIMA LEAL GRIZ**

No dia 27 de fevereiro de 2014 , às 14h, no Auditório do 2º andar do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: Ana Cláudia de Carvalho Vieira, Doutora Professora do Departamento de Fonoaudiologia da Universidade Federal de Pernambuco; Maria de Fátima Viana Vasco Aragão, Doutora Professora do Centro de Diagnóstico Multimagem Albert Sabin; Maurus Marques de Almeida Holanda, Doutor Professor do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba; Marcelo Moraes Valença, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco e Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram a Doutoranda MARIA DE FÁTIMA LEAL GRIZ, sobre a sua Tese intitulada **“RELAÇÃO ENTRE DÉFICIT DA OLFAÇÃO E HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA ANTES E APÓS TRATAMENTO ”**, orientada pelo Professor Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da Doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Profª. Drª. Ana Cláudia de Carvalho Vieira	-----
Profª Drª Maria de Fátima Viana Vasco Aragão	-----
Prof. Dr. Maurus Marques de Almeida Holanda	-----
Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença	-----
Prof. Dr. Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho	-----

\_\_\_\_\_  
Profª. Dra. Ana Cláudia de Carvalho Vieira

\_\_\_\_\_  
Profª Drª Maria de Fátima Viana Vasco Aragão

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Maurus Marques de Almeida Holanda

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho  
Presidente da Banca

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**REITOR**

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**VICE-REITOR**

Prof. Silvio Romero Marques

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Francisco Ramos

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**DIRETOR**

Prof. Nicodemos Teles Pontes Filho

**DEPARTAMENTO DE NEUROPSIQUIATRIA**

**DIRETOR**

Prof. José Francisco Albuquerque

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS  
DO COMPORTAMENTO**

**COORDENADOR**

Prof. Marcelo Moraes Valença

**VICE-COORDENADORA**

Profa. Sandra Lopes de Souza

**CORPO DOCENTE**

Profa. Ângela Amâncio dos Santos  
Profa. Belmira Lara da S.A.da Costa  
Prof. Everton Botelho Sougey  
Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva  
Prof. Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho  
Prof. João Ricardo Mendes de Oliveira  
Prof. Lúcio Vilar Rabelo Filho  
Prof. Luiz Ataíde Junior  
Prof. Marcelo Moraes Valença  
Profa. Maria Lúcia de Bustamente Simas  
Profa. Maria Lúcia Gurgel da Costa  
Prof. Murilo Costa Lima  
Prof. Otávio Gomes Lins  
Prof. Othon Coelho Bastos Filho  
Profa. Patrícia Maria Albuquerque de Farias  
Profa. Pompéia Villachan Lyra  
Prof. Raul Manhães de Castro  
Profa. Sandra Lopes de Souza  
Profa. Sílvia Regina de Arruda Moraes

## AGRADECIMENTOS

Ao mestre, Prof. Dr. Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho, pelo incentivo, inspiração, ensinamento científico e pela orientação na elaboração deste trabalho.

Ao amigo, Prof. Dr. Marcelo de Moraes Valença, pelas valiosas sugestões e por ter aceito participar da Banca Examinadora.

Às amigas, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Maria de Fátima Viana Vasco Aragão e Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Ana Cláudia de Carvalho Vieira, pelo encorajamento e por terem aceito participar da Banca Examinadora.

Ao Prof. Dr. Maurus Marques de Almeida Holanda, pela gentileza de aceitar participar da Banca Examinadora.

Ao Ddo. Elton Pedrosa Vieira de Melo, pela inestimável ajuda na coleta de dados para esta tese.

Aos queridos colegas, Dr. Bruno Lobo e Dr.<sup>a</sup>. Isabela Lira, pela colaboração no partilhar das muitas atividades intrínsecas à Neurocirurgia.

À Dr.<sup>a</sup>. Laís Guimarães Vieira, pela paciência e inestimável ajuda na elaboração desta tese.

Aos amigos, Dr.<sup>a</sup>. Izabel Eugênia Sales da Costa e Silva e Dr. Nivaldo Sena de Almeida, pelo grande estímulo, sugestões e apoio para a realização deste trabalho.

Às amigas, Permínia Acioli e Isabel Santos, pela disponibilidade e apoio técnico.

Aos meus adorados filhos, Adriana e Hugo, Rodrigo e Joanna, meus tesouros, pela paciência e, sobretudo, pelo imenso incentivo e apoio ao longo de toda essa jornada, fazendo valer a pena.

Ao meu querido esposo e parceiro de todos os momentos, Luiz Griz, pela força, inspiração, compreensão e, sobretudo, apoio irrestrito.

Aos pacientes que participaram desta pesquisa e que foram a razão precípua de sua realização.

É o tempo da travessia: e, se não ousarmos  
fazê-la, teremos ficado, para sempre, à  
margem de nós mesmos

Fernando Teixeira de Andrade - 1946-2013

## RESUMO

A alteração da olfação, secundária à hemorragia subaracnoidea aneurismática, prejudica o paciente na alimentação, na higiene pessoal, interações sociais, vida sexual e reduz seu nível de segurança. A escassez de estudos suscitou questionar se a alteração da função olfatória depende da intensidade da hemorragia subaracnoidea e se há relação entre o sítio da hemorragia subaracnoidea e o distúrbio olfatório. Daí decorreu a hipótese que a alteração da função olfatória por ruptura de aneurisma cerebral depende da topografia do mesmo e do volume do sangramento. O objetivo geral foi determinar a relação entre a alteração da função olfatória e as características da hemorragia subaracnoidea aneurismática. Os objetivos específicos foram: caracterizar a disfunção olfatória de pacientes com hemorragia subaracnoidea aneurismática, antecedendo o tratamento e decorridos um, dois e três dias de sua instituição; estabelecer sua relação com o sítio da hemorragia subaracnoidea e com a quantificação, segundo escala de Fisher. Esta tese está composta por quatro capítulos. O primeiro constou de um artigo com título **A hemorragia subaracnoidea aneurismática e as alterações da olfação**, no qual se apresentou a revisão integrativa crítica sobre alterações olfativas pós-hemorragia subaracnoidea aneurismática. No segundo capítulo, estiveram os métodos de estudo primário, observacional, descritivo, com comparação de grupos, unicego, realizado em centro único de referência, entre 18 de dezembro de 2012 e 20 de dezembro de 2013. Foram incluídos 50 pacientes admitidos com idade mínima de 18 anos, pontuação maior que 13, pela escala de coma de Glasgow e diagnóstico de hemorragia subaracnoidea aneurismática, firmado por tomografia computadorizada cerebral ou liquorgrama. Pacientes com história prévia de anosmia ou manuseio cirúrgico há menos de 30 dias da hemorragia; sangramento em território posterior; redução da pontuação na escala de coma de Glasgow para menor que 14 foram excluídos, assim como foram descontinuados 15 pacientes por transferência, alta a pedido ou rebaixamento do nível de consciência. Os pacientes foram submetidos a teste olfatório, expresso em percepção e identificação de quatro odores à internação e, após a cirurgia, até o terceiro dia. No terceiro capítulo foram apresentados os resultados do estudo, sob forma de dois artigos originais, cujos títulos foram **Comprometimento olfatório em hemorragia subaracnoidea aneurismática considerando a escala de Fisher** e **Distúrbio olfatório relacionado ao sítio da hemorragia subaracnoidea aneurismática**. No quarto capítulo, estiveram as Considerações Finais. Constatou-se que, ao terceiro dia de pós-operatório, 42,8% mantinham comprometimento da função olfatória, percentual variável segundo localização do aneurisma, cuja diferença em relação ao primeiro dia pós-operatório correspondeu a  $p=0,066$ . Pacientes com hemorragia subaracnoidea em artéria cerebral média ou artéria carótida interna, com Fisher grau I ou II (leve a moderada) tiveram recuperação da normosmia mais frequente que aqueles com aneurisma em artéria comunicante anterior e Fisher grau III ou IV (grave). Concluiu-se que a escala de Fisher associada à avaliação olfatória pode auxiliar no prognóstico do grau de comprometimento da olfação e de seu agravamento, o qual se relaciona à localização do aneurisma. Há consenso da necessidade de incluir avaliação olfatória na rotina de cuidados a pacientes com hemorragia subaracnoidea.

**Palavras-chave:** Hemorragia subaracnoidea. Complicações. Olfação. Transtornos do olfato.

## ABSTRACT

Olfactory impairment, as a result of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, difficulties the patient's diet, personal hygiene, social interactions, sex life and reduces his level of security. The scarcity of studies raised the question whether the impairment of olfactory function depends on the intensity and on the site of the subarachnoid hemorrhage. This question entailed the hypothesis held that the change in olfactory function by ruptured cerebral aneurysm depends on the topography and volume of aneurysmal bleeding. The general purpose was to determine the relationship between changes in olfactory function and features of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. The specific objectives were to characterize the olfactory dysfunction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, prior to treatment and elapsed one, two and three days of its institution; to establish its relationship with the site of subarachnoid hemorrhage and the quantification, rated by Fisher scale. This thesis is composed of four chapters. The first consisted of an article titled **Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and changes in olfaction**, in which we presented the critical integrative review on olfactory changes post aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In the second chapter, were the methods of a primary, observational, single blind study with comparison of groups, held in a referral center, between December 18, 2012 and December 20, 2013. Fifty patients admitted with a minimum age of 18 years, Glasgow coma scale scores above 13, and diagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, signed by brain CT or cerebrospinal fluid exam were included. Patients with a history of anosmia or surgical management for less than 30 days of bleeding, bleeding in the posterior territory; reduction in Glasgow coma scale score for less than 14 were excluded, as were 15 patients discontinued by transfer, demand or decreased level of consciousness. Patients underwent olfactory testing, expressed in perception and identification of four odors on admission and after surgery, until the third day. The results of the study were presented as two original articles in the third chapter, whose titles were: **Olfactory impairment in aneurysmal subarachnoid hemorrhage considering the Fisher scale**, and **Olfactory disorder related to the site of aneurysmal subarachnoid hemorrhage**. In the fourth chapter, the Final Considerations were stated. On the third day post-operative, 42,8% of patients had impaired olfactory function, a variable percentage according to location of the aneurysm, whose difference from the first postoperative day corresponded to  $p=0.066$ . Patients with subarachnoid hemorrhage in the internal carotid artery or middle cerebral artery, with Fisher grade I or II (mild to moderate) had recovery of normosmia more frequent than those with anterior communicating artery aneurysm with Fisher grade III or IV (severe). We concluded that the Fisher scale associated with olfactory assessment may help in predicting the degree of impairment of olfaction and its aggravation, which is related to the location of the aneurysm. There is consensus on the need to include olfactory assessment in routine care for patients with subarachnoid hemorrhage.

**Keywords:** Subarachnoid hemorrhage. Complications. Olfaction. Olfaction Disorders.

## **LISTA DE TABELAS**

### **Tabelas de Segundo Artigo**

Tabela 1 – Avaliação inicial da função olfatória segundo pontuação pela escala de Fisher .....	48
Tabela 2 – Evolução da função olfatória segundo época da avaliação .....	49
Tabela 3 – Evolução da função olfatória segundo época de avaliação e pontuação pela escala de Fisher.....	50
Tabela 4 – Comparação da função olfatória inicial e no 3º DPO segundo pontuação pela escala de Fisher.....	51

### **Tabelas de Terceiro Artigo**

Tabela 1 – Distribuição da função olfatória segundo localização do aneurisma na avaliação inicial .....	64
Tabela 2– Distribuição da função olfatória segundo gravidade da hemorragia subaracnoidea e localização do aneurisma na avaliação inicial .....	64
Tabela 3– Evolução da função olfatória segundo época da avaliação por localização do aneurisma.....	66
Tabela 4– Evolução da função olfatória segundo grau de Fisher e época da avaliação por localização do aneurisma .....	67

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

### **Ilustração do Primeiro Artigo**

Figura 1 – Conexões do trato olfatório com o cérebro

25

### **Ilustração do Terceiro Artigo**

Figura 1 – Evolução da osmia de 35 pacientes segundo localização aneurismática e graduação da hemorragia subaracnoidea pela escala de Fisher ..... 68

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

& - e de imprenta

HSA - Hemorragia subaracnoidea

NO – óxido nítrico

SNC – Sistema Nervoso Central

TC – Tomografía Computadorizada

WFNS – *World Federation of Neurosurgical Societies*

## SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	13
2	PRIMEIRO ARTIGO	17
2.1	Introdução	19
2.2	Método	20
2.3	Resultados	21
2.4	Análise crítica sobre alterações olfatórias na hemorragia subaracnoidea aneurismática	21
3	MÉTODOS	31
3.1	PERGUNTAS CONDUTORAS	32
3.2	HIPÓTESE	32
3.3	OBJETIVOS	33
3.3.1	Geral	33
3.3.2	Específicos	33
3.4	TIPO DE ESTUDO	34
3.5	LOCAL DO ESTUDO	35
3.6	POPULAÇÃO DO ESTUDO	35
3.7	TIPO E TAMANHO DA AMOSTRA	36
3.8	VARIÁVEIS	37
3.9	COLETA DOS DADOS	38
3.10	PLANO DE ANÁLISE	39
3.11	ASPECTOS ÉTICOS	40
4	SEGUNDO ARTIGO	41
5	TERCEIRO ARTIGO	57
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
7	REFERÊNCIAS	77
	Referências da Apresentação	78
	Referências de Métodos	78
	APÊNDICES	80
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre Esclarecido	81
	APÊNDICE B – Formulário para Coleta de dados	86
	APÊNDICE C – Distribuição das características dos 15 pacientes com HSA aneurismática descontinuados do estudo	87
	APÊNDICE C – Distribuição das características dos 35 pacientes com HSA aneurismática	88

ANEXOS	89
ANEXO A – Aprovação da Pesquisa pelo Comitê de Ética	90
ANEXO B - Escalas de Avaliação Neurológica	92



# 1 APRESENTAÇÃO

O tema hemorragia subaracnoidea e alteração da olfação só recentemente tem sido alvo de pesquisas. No período de 1975 a 2013, foram identificados 17 artigos na literatura internacional, sendo opinião unânime a necessidade dessa investigação como componente da rotina de atendimento a pacientes com hemorragia subaracnoidea de etiologia aneurismática, uma vez que o impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes é de considerável monta.

Hemorragia subaracnoidea (HSA), pura ou associada a sangramento em outros compartimentos do Sistema Nervoso Central, como o subdural, intracerebral ou intraventricular, representa evento de prognóstico grave, frequentemente relacionado a alta morbimortalidade.

Os aneurismas saculares são a principal causa de HSA não traumática. Esses aneurismas constituem 66% a 98% dos aneurismas intracranianos (YOUMANS, 1996; MACDONALD et al., 2001). A mortalidade por HSA é maior entre pacientes com aneurismas múltiplos, os quais representam cerca de 34% dos casos de HSA aneurismática (ANDREWS; SPIEGEL, 1979; RINNE et al., 1994).

Uma das complicações da hemorragia subaracnoidea é o vasoespasmo cerebral. Em estudos angiográficos, a frequência atinge até 70%, enquanto que, clinicamente, pode estar presente em 20% a 30% dos casos, expresso por alterações neurológicas decorrentes de processos isquêmicos (FOUNTAS et al., 2009). O vasoespasmo surge em torno do terceiro ou quarto dia e se estende até o 14º dia após a ruptura do aneurisma, alcançando maior gravidade entre o sétimo e décimo dia e tem como fatores determinantes mais importantes: o grau e a extensão da hemorragia (AWASTHI, 1997).

Embora a fisiopatologia do mecanismo primário do vasoespasmo não tenha sido provada experimentalmente, a mais recente hipótese é de uma base inflamatória atuando no desenvolvimento e na manutenção do vasoespasmo cerebral sob a ação de citocinas (IL-6, IL-1B), leucócitos, macrófagos, imunoglobulinas e complemento (CROWLEY et al., 2008; FOUNTAS et al., 2009).

A manutenção do processo inflamatório desencadeado pela própria hemorragia, o qual atua alterando o metabolismo cerebral, pode contribuir para o déficit de função

olfativa, que se constitui uma complicação secundária da hemorragia subaracnoidea (CROWLEY et al., 2008).

A alteração olfativa pode decorrer do dano mecânico direto do sangue extravasado sobre o nervo e o bulbo olfatórios, da ação dos catabólitos do metabolismo sanguíneo no espaço subaracnoideo ou ainda do aumento da pressão intracraniana por ocasião da ruptura do aneurisma (WERMER et al., 2007). Outro possível fator envolvido na fisiopatologia da anosmia é a isquemia de partes do córtex, relacionadas ao processo de informação da olfação, conforme detalhada por Kassell et al. (1983).

A anosmia, perda total da função olfativa, ou a hiposmia, perda parcial, exerce grave impacto na qualidade de vida do paciente, por impossibilitá-lo de reconhecer os odores de alimentos e mesmo de fumaça e escapamento de gás em sua residência, reduzindo o nível de segurança, bem como prejudicando sua higiene pessoal, interações sociais e vida sexual. Quando unilateral, pode passar despercebida ao paciente como também ao médico assistente, embora possa ocorrer após tratamento cirúrgico do aneurisma cerebral.

Esses aspectos justificam o interesse em testar a olfação em pacientes com hemorragia subaracnoidea, diagnosticada por meio de tomografia cerebral ou punção lombar por ocasião da admissão no Serviço de Neurocirurgia do Hospital da Restauração, referência para tratamento de doenças neurológicas. Constitui objetivo desta tese, a qual está composta por quatro capítulos, o estudo da função olfativa em pacientes vítimas de hemorragia subaracnoidea aneurismática.

O primeiro capítulo foi dedicado ao referencial teórico, o qual foi apresentado como primeiro artigo desta tese. Sob o título **A hemorragia subaracnoidea aneurismática e as alterações da olfação**, foi apresentada revisão integrativa crítica sobre alterações olfativas pós-hemorragia subaracnoidea aneurismática, buscando as melhores evidências sobre a fisiopatologia e as causas dessas alterações, como também as recomendações relativas à inclusão da avaliação da função olfatória na rotina de cuidados a pacientes com hemorragia subaracnoidea.

O segundo capítulo foi dedicado à exposição do método da investigação sobre déficits olfatórios pós-cirurgia para correção da causa da hemorragia subaracnoidea, o qual deu origem a dois artigos originais. O terceiro capítulo esteve composto por esses artigos, para integrar os resultados. O segundo artigo da presente tese, sob título

**Comprometimento olfatório em hemorragia subaracnoidea aneurismática considerando a escala de Fisher**, atendeu ao objetivo de descrever a relação entre alterações olfatórias e intensidade da hemorragia subaracnoidea aneurismática, a partir da análise dos dados de 36 pacientes submetidos a cirurgia para correção da causa da hemorragia, no Serviço de Neurocirurgia do Hospital da Restauração, Recife, Pernambuco, Brasil. O terceiro artigo, sob título **Distúrbio olfatório relacionado ao sítio da hemorragia subaracnoidea aneurismática**, abordou essa relação associando o sítio hemorrágico e a intensidade da hemorragia à presença de anosmia ou de osmia alterada.

O quarto e último capítulo esteve afeito a tessitura das conclusões desta tese, contemplando as conclusões emanadas dos dois artigos originais, bem como a problemática do levantamento de dados, com intuito último de contribuir para com outras pesquisas sobre esse tema, dada a escassez de estudos.

Em obediência às normas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para apresentação de dissertações e teses, esta tese teve as referências da apresentação e do capítulo de método construídas segundo a Norma Brasileira NBR 6023 da Associação Brasileira de Normas Técnicas, apresentadas após o capítulo de conclusões. As referências dos artigos originais, que compuseram os capítulos de referencial teórico e resultados foram redigidas pelas normas de Vancouver, atendendo à instrução aos autores dos periódicos a que se destinam.



## **2 PRIMEIRO ARTIGO**

A hemorragia subaracnoidea aneurismática e as alterações da olfação

## Resumo

**Introdução:** Apesar dos avanços no diagnóstico e no tratamento das hemorragias subaracnoideas aneurismáticas, ainda não está elucidada a causa da alteração da olfação.

**Objetivo:** Rever as possíveis causas das alterações olfatórias nas hemorragias subaracnoideas aneurismáticas. **Método:** Procedeu-se a revisão crítica de artigos publicados entre 1975 e 2013 nas bases de dados Scielo, PubMed, Scopus e EBSCO.

**Resultado:** Foram localizados cinco artigos relacionando alteração olfatória à hemorragia subaracnoidea aneurismática e outros cinco levantando hipóteses sobre causas de complicações dessas hemorragias relacionadas às alterações olfatórias.

**Desenvolvimento:** Dentre as possíveis causas de alterações olfatórias foram relatadas vasoespasm cerebral, ação direta do processo inflamatório sobre as estruturais cerebrais da olfação, injúria dessas estruturas pelo procedimento cirúrgico decorrente da tração excessiva dos lobos frontal e temporal para abordagem das artérias envolvidas, as quais se encontram em íntima relação com as estruturas responsáveis pelo processamento e identificação dos odores.

**Descritores:** Hemorragia subaracnoidea/complicações. Olfação. Transtornos do olfato.

## Abstract

**Introduction:** Despite the advances in diagnosis and treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, the causes of olfaction disorders are not yet elucidated.

**Objective:** To review possible causes of olfaction disorders in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Method:** We carried out a critical review of articles published between 1975 and 2013 in SciELO, PubMed, Scopus and EBSCO databases.

**Results:** Five articles were found relating smell alteration to aneurysmal subarachnoid hemorrhage and five others raising hypotheses about causes of such hemorrhage complications and olfactory changes. **Development:** Among the possible causes of olfactory changes were cerebral vasospasm, direct action of inflammation on cerebral olfaction structures, and injury of those structures by surgical procedure due to excessive traction of the frontal and temporal lobes during the approach to arteries in the proximity of the structures responsible to odor processing and identification.

**Descriptors:** Subarachnoid hemorrhage/complications. Olfaction. Olfaction disorders.

## 2.1 Introdução

A hemorragia subaracnoidea (HSA) perfaz 5,5% a 15% das hemorragias intracranianas, sendo responsável por 2,3% de todas as mortes por doenças vasculares cerebrais<sup>1,2</sup>. Sua incidência, na população geral, varia de 4:100.000 a 16:100.000 casos/habitantes-ano<sup>2</sup>, ao passo que a prevalência varia de 6:100.000 a 16:100.000 casos/habitantes<sup>3-5</sup>.

Além da alta incidência e da alta prevalência, a HSA tem sido considerada problema de saúde pública pelo fato de 50% dos pacientes acometidos morrerem, 15% se tornarem gravemente sequelados e apenas 20% a 35% terem boa evolução<sup>6</sup>.

Ainda que se considerem os avanços da tecnologia que contribuíram para a redução da mortalidade por HSA nas últimas três décadas, Alleyne Jr.<sup>7</sup>, em editorial, alerta que a incidência não se reduziu, o que significa dizer que as hemorragias subaracnoideas prosseguem sendo um problema de saúde pública a exigir condutas que possibilitem minimizar a ação dos fatores de risco como tabagismo e hipertensão, identificação das populações em risco e redução dos agravos derivados do retardo de tratamento, especialmente em países em desenvolvimento<sup>8,9</sup>.

A hemorragia subaracnoidea por ruptura aneurismática é pouco comum nas duas primeiras décadas de vida, tornando-se progressivamente mais frequente com o aumento da idade, até os 60 anos, quando se reduz. Predomina em mulheres após a quinta década de vida<sup>10</sup>. Apresenta-se classicamente de maneira aguda, com quadro súbito de cefaleia incomum, intensa, geralmente acompanhada por náuseas e vômitos. É frequente breve perda de consciência, decorrente da hipertensão intracraniana e, posteriormente, fotofobia e rigidez de nuca, sugestivas de irritação meníngea. Na admissão hospitalar, devem-se investigar: idade do paciente, história familiar de aneurisma, hipertensão arterial e tabagismo, além de proceder a minucioso exame neurológico para classificação do nível de consciência do paciente de acordo com a escala de coma de Glasgow e da *World Federation of Neurosurgical Societies* (WFNS)<sup>11</sup>.

O diagnóstico da hemorragia subaracnoidea pode ser confirmado por presença de hemorragia subialoide (entre a retina e o vítreo), uni ou bilateral, conhecida como sinal de Terson, observada em 25% dos casos, por meio do exame de fundo de olho.

Outro método é a visibilização de sangue no espaço subaracnoideo à tomografia cerebral computadorizada, a qual possibilita a classificação da intensidade da HSA segundo a escala de Fisher. A avaliação da quantidade de sangue nas cisternas e ventrículos pode apontar a provável localização do aneurisma<sup>12</sup>.

É importante ressaltar que a detecção de sangue intracraniano pela tomografia computadorizada cerebral tem sensibilidade decrescente com o passar do tempo. O *International Cooperative Study of the Timing of Aneurysm Surgery*, avaliando 3.500 pacientes com HSA relatou redução de positividade para 86% após 24 horas do evento hemorrágico, percentual que passou a 58% após cinco dias. A explicação para o fato é a isodensidade dos produtos de degradação do sangue extravasado<sup>13</sup>.

No entanto o exame padrão-ouro para o diagnóstico de anormalidades vasculares associadas à hemorragia subaracnoidea é a angiografia cerebral dos quatro vasos<sup>2,10,11</sup>, a qual pode ser ainda empregada na avaliação intraoperatória e pós-operatória.

O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) deve ser restrito exclusivamente aos casos de falha dos métodos não invasivos de imagem<sup>14</sup>, já que apresenta incidência de complicações variando de 2% a 10%, especialmente nas primeiras 12 horas após a hemorragia, dado o maior potencial de ressangramento<sup>11,13</sup>. Esse alerta é importante porque, nos casos em que os exames de neuroimagem são inconclusivos e o paciente apresenta-se alerta e sem déficit cognitivo, aumenta o risco de erro diagnóstico da cefaleia, conforme comprovado Mayer et al.<sup>15</sup>.

Diagnosticada a HSA, a preocupação reside na adoção de condutas que possam minimizar as complicações dela advindas, cujas causas ainda são objeto de investigação. O objetivo deste artigo é rever as possíveis causas das alterações olfatórias na hemorragia subaracnoidea aneurismática.

## 2.2 Método

Procedeu-se à revisão crítica<sup>16</sup>, empregando os descritores <subarachnoid hemorrhage>, <olfact\*>, <smell>, <brain>, <subarachnoid hemorrhage complications>, isolados ou associados, nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed, Scopus, EBSCO, para localização de artigos

publicados sobre o tema. A escassez de artigos pertinentes dispensou a avaliação dos artigos por juízes.

### 2.3 Resultados

Entre 1975 e 2013, foram publicados 17 estudos abordando hemorragia subaracnoidea e função olfatória. No entanto a maioria desses estudos teve por objetivo analisar a associação entre o comprometimento olfatório e a técnica de tratamento (clipagem, tipo de abordagem cirúrgica), relatando exclusivamente o número de casos acometidos, e cinco publicações<sup>17-21</sup> informaram resultados detalhados sobre déficit de olfação na hemorragia subaracnoidea aneurismática.

Adicionalmente, foram incluídos cinco estudos<sup>22-26</sup> que aventavam hipóteses sobre causas de complicações de hemorragias subaracnoideas aneurismáticas também relacionadas às alterações olfatórias, embora não as referissem diretamente.

### 2.4 Análise crítica sobre alterações olfatórias na hemorragia subaracnoidea aneurismática

Uma complicação que pode estar presente nas hemorragias subaracnoideas é a disfunção olfatória<sup>17,19-21</sup>. O vasoespasm cerebral, o processo inflamatório desencadeado pela HSA ou mesmo a abordagem cirúrgica para correção da causa da hemorragia, podem promover injúrias à região cerebral do sistema olfatório, desencadeando anosmia ou hiposmia, eventos que comprometem de forma significativa a qualidade de vida do paciente<sup>20</sup>.

O vasoespasm cerebral, termo comumente usado para referir tanto o quadro clínico de déficits neurológicos isquêmicos de início tardio, associado à HSA aneurismática (vasoespasm sintomático), quanto ao estreitamento segmentar de vasos cerebrais, documentado pela angiografia (vasoespasm angiográfico) ou pelo Doppler-ultrassônico (vasoespasm ultrassonográfico) pode ser causa de alteração olfatória<sup>22</sup>.

Esse evento surge em torno do terceiro ou quarto dia após a ruptura do aneurisma, sendo mais frequente e mais grave quando ocorre entre o sétimo e décimo dia<sup>27</sup>. O vasoespasmio angiográfico é observado em 40% a 70% dos pacientes, enquanto 20% a 30% apresentam a síndrome clínica com início típico em torno do quarto ou quinto dia pós-hemorragia, caracterizada por déficit motor e queda do nível de consciência, de início insidioso. O vasoespasmio pode evoluir para infarto cerebral, coma e morte ou, nos casos menos graves, recuperação completa ou com sequelas<sup>22,28</sup>.

Apesar de o vasoespasmio cerebral após HSA ser tema de inúmeras pesquisas, os mecanismos patogênicos subjacentes permanecem obscuros. Dentre os principais mecanismos propostos, admite-se a interação de vários eventos que contribuem para a atividade vasodilatadora. Durante a hemorragia subaracnoidea ocorre redução de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador. Daí decorre que essa depleção pode causar vasoconstrição, já que o principal efeito do NO nos vasos cerebrais é o relaxamento das células de músculo liso vascular, por meio da ativação da guanilil-ciclase que ativa as quinases guanosina-monofosfato cíclico-proteíno-dependentes. Essa ativação última resulta na defosforilação das cadeias leves de miosina, ativação dos canais de potássio, assim como fechamento dos canais de cálcio voltagem-dependente, produzindo relaxamento da musculatura lisa. A depleção do NO promove aumento de produção de radicais livres e do stress oxidativo, os quais, juntos, agravam o dano às células musculares lisas, levando à vasoconstrição<sup>22</sup>.

Outro mecanismo postulado é a indução do vasoespasmio cerebral pela oxidação de radicais livres da bilirrubina, da biliverdina e possivelmente do grupamento heme que acentuam o dano às células musculares lisas vasculares, promovendo vasoconstrição e vasculopatia<sup>23</sup>. A presença de coágulos sanguíneos subaracnoideos é suficiente para aumentar drasticamente a concentração de bilirrubina e de seus produtos de degradação, produzindo espasmo arterial na ausência de lesões arteriais adicionais, de hipertensão intracraniana, de isquemia ou de infarto cerebral<sup>24</sup>.

Um terceiro mecanismo frequentemente citado é a inflamação do espaço subaracnoideo, a qual evoca constrição arterial. O recrutamento leucocitário, promovido pela expressão das moléculas de adesão que facilitam aderência de leucócitos ao endotélio, contribui para o vasoespasmio por diversas vias, dentre as quais estão: formação de radicais livres, promovendo disfunção endotelial e influxo de cálcio; síntese de leucotrienos e de endotelina-1; além do consumo de óxido nítrico. Esses

leucócitos participam da cadeia inflamatória com expressão de citocinas, dentre as quais fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8) que se associam ao quadro mais grave e à piora neurológica precoce<sup>25,26</sup>.

A atuação conjunta dos processos citados, desencadeados pela HSA, é de grande importância, porque impossibilita o desenvolvimento de paradigmas de tratamento racional e específico para prevenção do comprometimento da olfação<sup>24</sup>.

O mecanismo pelo qual a injúria ao nervo olfatório ocorre após HSA ainda é especulativo e motivo de controvérsias. Uma das hipóteses associa a agressão ao próprio nervo pelas citocinas inflamatórias, cuja síntese é desencadeada pela presença de sangue no tecido neural. Uma segunda hipótese refere-se à hipóxia decorrente do vasoespasmó desencadeado pela HSA, especialmente quando a área de hemorragia é próxima ao nervo olfatório. A presença do sangue no espaço subaracnoide, sobretudo em torno das artérias cerebrais anteriores, pode acarretar redução do fluxo sanguíneo nessa região, a qual inclui o sistema olfatório em questão, uma vez que a artéria olfatória é ramo da artéria orbitofrontal medial<sup>17</sup>.

A terceira hipótese atribui a redução da olfação à manipulação cirúrgica, quando ocorre tração mecânica dos lobos frontal e temporal pelo uso de retratores cerebrais para expor os vasos do polígono de Willis.

Os prolongamentos axônicos amielínicos, que são as próprias fibras aferentes de primeira ordem do nervo olfatório, se projetam diretamente ao bulbo olfatório, na superfície inferior do lobo frontal, atravessando a lâmina crivosa do osso etmóide<sup>29-31</sup>. As estrias olfatórias lateral e medial delimitam uma área triangular denominada trígono olfatório, de tal sorte que os axônios que seguem pela estria lateral projetam-se para o córtex olfatório primário, na área pré-piriforme, e os axônios da estria medial se dirigem sob a porção anterior do corpo caloso (área subcalosa) e do septo, localizados adiante da comissura anterior<sup>29-31</sup>. Essas regiões anatômicas de trajeto das estrias olfatórias são próximas ou mesmo o sítio de ocorrência da HSA, portanto passíveis de injúria durante o tratamento cirúrgico nos casos em que há emprego de retratores para permitir melhor visualização do campo cirúrgico<sup>17,19,32</sup>.

Os estudos de Wermer et al.<sup>20</sup> apontam como fatores de risco para anosmia pós-HSA aneurismática: tratamento cirúrgico (clipagem do aneurisma), pela retração cerebral, assim como aneurismas da artéria comunicante anterior, devido à proximidade

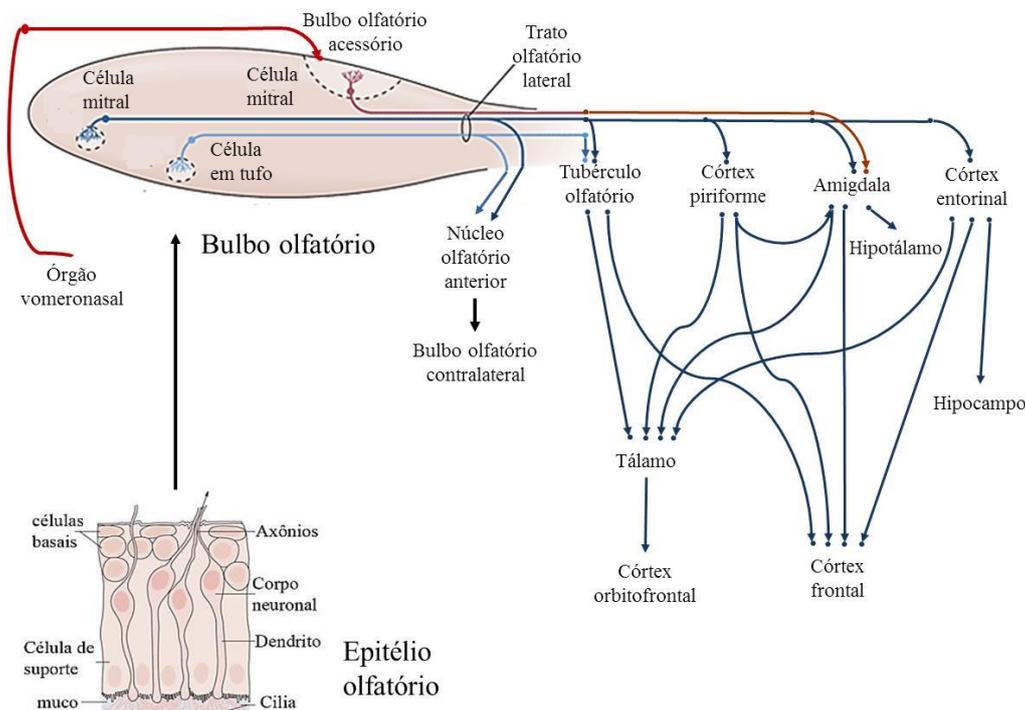
dos bulbos e nervos olfatórios. A área cortical suprida pela artéria comunicante anterior e suas perforantes incluem as superfícies orbital e ventromedial dos lobos frontais, as quais devem ser predominantemente afetadas por alterações isquêmicas subsequentes à ruptura de um aneurisma.

De Vries et al.<sup>17</sup> estudaram a função olfatória de pacientes com HSA submetidos a clipagem de seus aneurismas, antes e depois do procedimento cirúrgico, e observaram evidência de hiposmia ou anosmia antes da cirurgia, indicando que a lesão mecânica direta ao nervo olfatório não é a única causa da disfunção desse sistema. Assim sendo, consideraram como possíveis causas de disfunção olfatória em pacientes com HSA aneurismática: lesão do nervo e/ou bulbo olfatório pelo contato com o sangue no espaço subaracnoideo; aumento da pressão intracraniana por ocasião da ruptura do aneurisma; isquemia de parte do córtex cerebral envolvida no processo de informação olfatória e redução do fluxo sanguíneo no território da artéria cerebral anterior<sup>18</sup>.

No entanto Fernandez-Miranda et al.<sup>33</sup> alertaram para a necessidade de considerar os aspectos anatômicos e fisiológicos da função olfatória, para compreender seu comprometimento nas HSA.

A habilidade de perceber os odores desenvolve-se filogeneticamente antes da visão<sup>17</sup>, do que decorre sua projeção direta para as regiões “primitivas” do córtex, para depois fazer conexões com o tálamo e o neocórtex. Essa origem filogenética explica também a memória de odores respeitar um mecanismo distinto de outras memórias (Figura 1).

**Figura 1 – Conexões do trato olfatório com o cérebro**



Fonte: Adaptado de Barrett et al.<sup>34</sup> e de Gottfried et al.<sup>35</sup>

As substâncias odorantes, estimulando as células mitrais do bulbo olfatório principal, ativam o córtex olfatório superior, pelas estrias laterais, para o tubérculo olfatório, o córtex piriforme, a amígdala e o córtex entorrinal. O córtex piriforme tem importante papel na percepção do odor e permite distinguir os componentes de mistura de odores em sua porção anterior, enquanto que a porção posterior codifica a similaridade entre as misturas e seus componentes. O bulbo olfatório principal e o córtex piriforme projetam fibras para o córtex entorrinal e este, para o hipocampo, onde a percepção olfatória é incorporada à memória de longo prazo<sup>36</sup>.

Estudo<sup>35</sup> empregando ressonância magnética funcional, investigando as regiões cerebrais responsáveis pelo processamento da informação olfatória, demonstrou que estímulos olfatórios ativam o córtex piriforme posterior, bilateralmente, independente do tipo de molécula odorante. Ao comprovar que as projeções olfatórias centrais convergem para a área do córtex piriforme posterior, foi lançada a hipótese de que a porção anterior do córtex piriforme é ativada por odores, mas a porção posterior é crítica para o processamento olfatório elementar. De forma similar, foi comprovado que

o córtex orbitofrontal também é um componente crítico para a olfação humana na discriminação olfatória, havendo distinção funcional entre as porções lateral e medial, identificada por imagem. Quanto à amígdala, o estudo detectou que ela recebe projeções do córtex piriforme e está relacionada ao processamento de todos os odores, mas preferencialmente dos estímulos olfatórios emocionalmente negativos, além de que projeta para o hipotálamo, responsável pela influência do estímulo olfatório nos sistemas autonômico e endócrino<sup>35</sup>.

A associação entre a anatomia funcional e a distribuição arterial cerebral contribui para se compreender as alterações olfatórias na hemorragia subaracnoidea aneurismática. As estruturas olfatórias cerebrais estão situadas nas superfícies basal e insular, em íntimo contato com as cisternas da base e sylviana e os vasos aí localizados. A estria olfatória lateral, situada lateralmente à substância perfurada anterior, forma parte do teto da cisterna carotídea, estando muito próxima à bifurcação da artéria carótida interna. O córtex piriforme recobre o uncus, formando o limite lateral das cisternas carotídea e crural, relacionando-se assim, com a artéria carótida interna e seus ramos (artérias coroídea anterior e comunicante posterior). O córtex olfatório, cobrindo o recesso do límen, forma a parede posterior do segmento esfenoideal da cisterna sylviana e se relaciona ao segmento M1 da artéria cerebral média e seus primeiros ramos. Ao cobrir o límen da ínsula e a região insular ventral, o córtex olfatório constitui a parede medial do segmento opercular da cisterna sylviana, estando próximo à bifurcação da artéria cerebral média e seus ramos. Por conseguinte, é possível explicar as alterações do sistema olfatório após sofrer uma hemorragia subaracnoidea, muitas vezes seguida por uma agressão cirúrgica, mesmo à distância dos nervos e bulbos olfatórios<sup>33</sup>.

Ainda que não se tenha definida a fisiopatologia da injúria ao nervo olfatório e se estime a prevalência dessa alteração em 19,4% da população geral<sup>17,37</sup>, sua ocorrência é relevante dadas as funções da olfação para a segurança do indivíduo e para sua qualidade de vida. O intenso impacto da anosmia na qualidade de vida tem sido referido e está representado pela presença de sinais de depressão e insatisfação com a vida em geral, por 17% a 29% dos pacientes com anosmia, independente da causa. Mesmo assim, os estudos clínicos sobre avaliação da função olfatória pós HSA são escassos

Adicionalmente, deve-se considerar que a função olfatória atua sobre o bem-estar dos indivíduos durante a alimentação, em conjunto com a função visual, desencadeando a liberação de hormônios com ação sobre a amígdala, a qual integra a rede neural de memória. Atua também sobre as interações sociais e a vida sexual, pela mesma via, desencadeando as sensações de prazer sob efeito da liberação de serotonina pela hipófise<sup>31</sup>. Desta feita, os estudos sobre disfunção olfatória associada à HSA são relevantes.

Outro aspecto importante da função olfatória é a percepção de situações potencialmente perigosas, como aquelas envolvendo reconhecimento de alimentos impróprios ao consumo, escapamento de gás, presença de produtos combustíveis e fumaça<sup>17</sup>. Essa impossibilidade de perceber situações de risco pode contribuir para a insatisfação com a vida, a ansiedade e a depressão.

Apesar dessas constatações, a investigação da função olfatória não está incluída na avaliação de rotina de pacientes com HSA, fato que está a merecer estudos para melhor conhecimento do problema.

## Referências

1. Fisher C, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6:1–9.
2. Lall RR, Eddleman CS, Bendok BR, Batjer HH. Unruptured intracranial aneurysms and the assessment of rupture risk based on anatomical and morphological factors: sifting through the sands of data. *Neurosurg. Focus*. 2009 May;26(5):E2.
3. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 1993;24(7):987–93.
4. Davis PH, Hachinski V. Epidemiology of cerebrovascular disease. In: Anderson DW, Schoenberg DG, editors. *Neuroepidemiology: a tribute to Bruce Schoenberg*. Boston: CRC Press; 1991. p. 27–53.
5. Linn FH, Rinkel GR, Algra A, Gijn J Van. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year and rate of CT scanning: a meta-analysis. *Stroke*. 1996;27(4):625–9.
6. Fountas KN, Tasiou A, Kapsalaki EZ, Paterakis KN, Grigorian A a, Lee GP, et al. Serum and cerebrospinal fluid C-reactive protein levels as predictors of

- vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article. *Neurosurg. Focus*. 2009 May;26(5):E22.
7. Alleyne CH. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2010;74:1486–7.
  8. Larsen CC, Eskesen V, Hauerberg J, Olesen C, Romner B, Astrup J. Considerable delay in diagnosis and acute management of subarachnoid haemorrhage. *Dan. Med. Bull*. 2010 May 10;57(4):A4139.
  9. Wang MY, Giannotta SL. Delays in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Experience at a county hospital. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2000 Nov;9(6):282–6.
  10. Inagawa T, Hirano A. Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg. Neurol*. 1990;34(6):361–5.
  11. Yasargil MG. *Microneurosurgery*. New York: Thieme Verlag; 1984.
  12. Turcato C, Pereira SW, Ghizoni MF. Hemorragia subaracnóide. *Arq. Catarinense Med*. 2006;35(2):78–84.
  13. Edlow J, Caplan L. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N. Engl. J. Med*. 2000;342(1):29–36.
  14. Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke*. 2001;32(2):485–91.
  15. Mayer P, Awad I, Todor R, Harbaugh K, Varnavas G, Lansen T, et al. Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysm. Prevalence and correlation with outcome at four institutions. *Stroke*. 1996;27(9):1558–63.
  16. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info. Libr. J*. 2009 Jun;26(2):91–108.
  17. De Vries J, Menovsky T, Ingels K. Evaluation of olfactory nerve function after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and clip occlusion. *J. Neurosurg*. 2007;107(6):1126–9.
  18. Martin GE, Junqué C, Juncadella M, Gabarrós A, Miquel MA de, Rubio F. Olfactory dysfunction after subarachnoid hemorrhage caused by ruptured aneurysms of the anterior communicating artery. Clinical article. *J. Neurosurg*. 2009 Nov;111(5):958–62.
  19. Moman MR, Verweij BH, Buwalda J, Rinkel GJE. Anosmia after endovascular and open surgical treatment of intracranial aneurysms. *J. Neurosurg*. 2009 Mar;110(3):482–6.
  20. Wermer MJH, Donswilk M, Greebe P, Verweij BH, Rinkel GJE, Fernández-Miranda JC, et al. Anosmia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2007;61(5):918–23.

21. Park J, Lee S-H, Kang D-H, Kim J-S. Olfactory dysfunction after ipsilateral and contralateral pterional approaches for cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 2009;65(4):727–32.
22. Crowley RW, Medel R, Kassell NF, Dumont AS. New insights into the causes and therapy of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Drug Discov. Today*. 2008 Mar;13(5-6):254–60.
23. Clark JF, Sharp FR. Bilirubin oxidation products (BOXes) and their role in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J. Cereb. blood flow Metab*. 2006 Oct;26(10):1223–33.
24. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin C, Calisaneller T, Ley KF, et al. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery*. 2003 Jul;53(1):123–35.
25. Sarrafzadeh A, Schlenk F, Gericke C, Vajkoczy P. Relevance of cerebral interleukin-6 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care*. 2010 Dec;13(3):339–46.
26. Takizawa T, Tada T, Kitazawa K, Tanaka Y, Hongo K, Kameko M, et al. Inflammatory cytokine cascade released by leukocytes in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *Neurol. Res*. 2001;23(7):724–30.
27. Cecon AD, Figueiredo EG, Bor-Seng-Shu E, Scaff M, Teixeira MJ. Extremely delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2008 Sep;66(3A):554–6.
28. Awasthi D. Cerebral vasospasm: current thinking and future trends. Louisiana: Louisiana State University Medical Center; 1997.
29. Demarco RC, Anselmo-Lima WT. Fisiologia do nariz e seios paranasais. In: Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia, editor. *Tratado de Otorrinolaringologia*. São Paulo: Rocca; 2003. p. 627–39.
30. Hungria H. Anatomia, fisiologia e propedêutica das fossas nasais. In: Hungria H, editor. *Otorrinolaringologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995. p. 5–16.
31. Moreira JS, Paes V. O sentido da olfação. In: Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia, editor. *Tratado de Otorrinolaringologia*. São Paulo: Rocca; 2003. p. 181–98.
32. Fujiwara H, Yasui N, Nathal-Vera E, Suzuki A. Anosmia after anterior communicating artery aneurysm surgery: comparison between the anterior interhemispheric and basal interhemispheric approaches. *Neurosurgery*. 1996;38:325–8.
33. Fernández-Miranda JC, Dumont AS, Kassell NF. Comments Anosmia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2007;61(5):923.
34. Barrett K, Barman S, Boitano S, Brooks H. *Fisiologia Médica de Ganong*. 24<sup>a</sup> ed. São Paulo: McGraw-Hill; 2014.

35. Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ. Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci.* 2002 Dec 15;22(24):10819–28.
36. Kadohisa M. Effects of odor on emotion, with implications. *Front. Syst. Neurosci.* 2013 Jan;7(October):66.
37. Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Quintó L, Haro J de, Bernal-Sprekelsen M, et al. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *Br. Med. J. Open.* 2012 Jan;2(6):1-13.



### 3 MÉTODOS

### 3.1 PERGUNTAS CONDUTORAS

Com base na literatura consultada que compôs o referencial teórico desta tese e na afirmação de diversos autores quanto à escassez de estudos sobre distúrbios olfatórios associados ao tratamento da hemorragia subaracnoidea, admitiram-se como perguntas condutoras desta tese:

- a) A alteração da função olfatória depende da intensidade da hemorragia subaracnoidea?
- b) Quais as relações entre o sítio da hemorragia subaracnoidea e o distúrbio olfatório?

### 3.2 HIPÓTESE

Essas perguntas condutoras permitiram enunciar a hipótese de que a alteração da função olfatória por ruptura de aneurisma cerebral depende da topografia aneurismática e do volume do sangramento.

Com base nessa hipótese foram definidos os objetivos.

### 3.3 OBJETIVOS

#### 3.3.1 Geral

Determinar a relação entre a alteração da função olfatória e as características da hemorragia subaracnoidea aneurismática.

#### 3.3.2 Específicos

- Caracterizar a disfunção olfatória de pacientes com hemorragia subaracnoidea aneurismática, antecedendo o tratamento e decorridos um, dois e três dias de sua instituição;
- Estabelecer a relação entre a função olfatória e a quantificação da hemorragia subaracnoidea segundo a escala de Fisher;
- Identificar a relação entre a alteração olfatória e o sítio da hemorragia subaracnoidea.

### 3.4 TIPO DE ESTUDO

Foi desenvolvido estudo primário, longitudinal, observacional, prospectivo com comparação de grupos, unicego e em centro único.

Quanto à originalidade do estudo, Hochman et al. (2005) o classificam como primário, porque composto por dados originais, gerados pela pesquisadora para esta pesquisa.

O caráter longitudinal do estudo foi necessário para atender ao objetivo de investigar as modificações da função olfatória, as quais refletiam uma sequência de eventos neurofisiológicos e fisiopatológicos relacionados à hemorragia subaracnoidea e ao tratamento instituído. Não pôde ser caracterizado como uma coorte devido à impossibilidade de estabelecer o grupo de não-expostos, que proporcionaria comparabilidade com o grupo de expostos, uma vez que o fator de exposição foi a hemorragia subaracnoidea, morbidade comum a todos os participantes (HOCHMAN et al., 2005).

A categorização do estudo como observacional derivou de se considerar que a pesquisadora não realizou intervenção sobre as alterações da função olfatória; não excluiu e não incluiu sujeitos com base nesse critério, como também não modificou fatores ao longo do tempo de coleta de dados. Considere-se que o fator em estudo foram os distúrbios olfatórios, característica diferencial entre os pacientes, uma vez que o tratamento e a morbidade eram comuns a todos (FLETCHER et al., 2003).

Quanto à direcionabilidade temporal do estudo, caracterizou-se como prospectivo, admitindo-se que a ocorrência dos distúrbios olfatórios, assim como da coleta de dados, foi em tempo presente, ou seja, concorrente, considerando-se a concomitância do encaminhamento temporal da pesquisa e do fator em estudo (HOCHMAN et al., 2005).

Em relação ao mascaramento, o estudo caracterizou-se como unicego ao neurocirurgião, em relação à presença de distúrbio olfatório antecedendo tratamento cirúrgico. Este cegamento foi importante na medida em que contribuiu, ainda que

indiretamente, para redução do viés de abordagem neurocirúrgica, na qual a condição olfatória do paciente poderia ser direcionada para evitação (BONITA et al., 2006).

### 3.5 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Serviço de Neurocirurgia do Hospital da Restauração, localizado à Avenida Agamenon Magalhães, s/n, Recife, Pernambuco. O hospital se caracteriza com o nível terciário de cuidados à saúde pelo fato de ser centro estadual de referência para neurocirurgia, concentrando no serviço 96 leitos para internamento e responsabilizando pelo atendimento mensal a 600 pacientes, em regime ambulatorial.

Para o atendimento cirúrgico, o Serviço disponibiliza as especialidades cirúrgicas vascular, de coluna vertebral, onconeurológica, de nervos periféricos e para tratamento de lesões traumáticas, além de neurocirurgia funcional. Em 2013, foram realizadas 2.474 cirurgias, das quais 968 foram eletivas e 1.506 emergenciais (SERVIÇO DE ARQUIVAMENTO E ESTATÍSTICA, 2013).

O corpo clínico do Serviço de Neurocirurgia é composto por 20 especialistas responsáveis pelo atendimento ambulatorial hospitalar e pelo desenvolvimento das atividades de preceptoria ao programa de Residência Médica em Neurocirurgia.

As características do Serviço de Neurocirurgia do Hospital da Restauração justificam e explicam a escolha do local do estudo.

### 3.6 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população englobou todos os pacientes internados na Emergência do Hospital da Restauração, com diagnóstico de hemorragia subaracnoidea aneurismática, admitidos entre 18 de dezembro de 2012 e 20 de dezembro de 2013, independente de gênero e etnia.

O diagnóstico de hemorragia subaracnoidea aneurismática foi firmado com base na presença de sangue no espaço subaracnóideo, identificada por tomografia

computadorizada cerebral ou por liquorograma, na Emergência do Hospital da Restauração.

Para seleção amostral, admitiram-se como critérios de inclusão, além do diagnóstico de hemorragia subaracnoidea aneurismática, as seguintes condições do paciente:

- Idade igual ou maior que 18 anos;
- Nível de consciência pontuado como maior que 13 na escala de coma de Glasgow, na avaliação neurológica à admissão na Emergência do Hospital da Restauração;
- Internação e acompanhamento pela equipe de neurocirurgiões do Hospital da Restauração, em virtude de busca espontânea ou encaminhamento feito por outro profissional médico de Unidades de Pronto Atendimento;
- Anuência do acompanhante ou do paciente para a participação deste na pesquisa, por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Apêndice A), após lhe terem sido explicados os objetivos.

Foram excluídos da pesquisa os pacientes que apresentaram: história de anosmia anterior à hemorragia subaracnoidea alvo do atendimento desta pesquisa; diagnóstico de hemorragia subaracnoidea em território posterior (sistema vértebro-basilar); trauma nasal; história de manuseio cirúrgico há menos de 30 dias do evento hemorrágico; agravamento do quadro clínico após o internamento, com redução da pontuação na escala de coma de Glasgow para menor que 14. Foram descontinuados os pacientes transferidos do local de estudo, que solicitaram alta ou ainda que rebaixaram o nível de consciência após o procedimento terapêutico. Esses critérios reduziram o risco de viés nos resultados (PANACEK; THOMPSON, 2007).

### 3.7 TIPO E TAMANHO DA AMOSTRA

A amostragem foi não aleatória e intencional.

Em relação à casualização, a amostra caracterizou-se como não aleatória em decorrência de ter sido realizada em um único centro de referência e envolver pacientes

cuja morbidade requeria tratamento cirúrgico e tinha os distúrbios olfatórios como possíveis complicações, as quais exigiam investigação. Assim sendo, a aleatorização se constituiria em falha ética (HOCHMAN et al., 2005).

A intencionalidade respaldou-se na caracterização do local do estudo, ou seja, constituir-se em centro de referência de neurocirurgia. Adicionalmente, o caráter intencional esteve baseado na obediência a protocolo diagnóstico e terapêutico rigoroso, o qual, associado aos critérios de inclusão e exclusão, pode reduzir o viés de seleção (PANACEK; THOMPSON, 2007).

O tamanho amostral igualou-se a 50 pacientes, pois foi limitado pelo período de coleta de dados, bem como pelas características da hemorragia subaracnoidea definidas nos critérios de inclusão e exclusão.

No entanto 15 (30,0%) pacientes foram descontinuados do estudo, após terem sido submetidos à primeira avaliação olfatória, em virtude de terem solicitado alta antes do procedimento cirúrgico, por terem piorado pela escala de coma de Glasgow ou, ainda, por terem apresentado evolução desfavorável no pós-operatório, impossibilitando as demais avaliações olfatórias. Dessa feita, foi possível obter todos os dados de 35 pacientes, dentre os 50 inicialmente incluídos.

### 3.8 VARIÁVEIS

Para descrição amostral foram considerados gênero (categorizado em masculino e feminino); idade (expressa em anos completos, calculada com base em informações constantes de documento de identificação do paciente); pontuação do nível de consciência pela escala de coma de Glasgow (categorizada como 14 ou 15); pontuação da associação do nível de consciência com déficit motor, pela escala de Hunt & Hess, expressa nas categorias I a II; e da WFNS, categorizada de um a três pontos.

As variáveis independentes estiveram relacionadas à hemorragia subaracnoidea aneurismática, clinicamente caracterizada como queixa de cefaleia súbita e intensa, que podia estar acompanhada de vômitos ou sonolência, sendo confirmada por meio de tomografia computadorizada cerebral, sem contraste. Nos casos em que a imagem por tomografia computadorizada não ofereceu subsídios para firmar diagnóstico, em

presença de quadro clínico sugestivo, o paciente foi submetido à punção lombar para coleta de líquido cefalorraquidiano e comprovação da hemorragia. Essas variáveis foram: pontuação da topografia e do volume da hemorragia, expressa pela escala de Fisher, com categoria leve a moderada, correspondente ao grau I ou II, e grave, correspondente ao grau III ou IV (ROSEN; MACDONALD, 2005; OLIVEIRA et al., 2011) e localização anatômica do aneurisma, determinada pela arteriografia dos vasos cerebrais e confirmada durante o ato cirúrgico.

A variável de interesse foi a função olfatória determinada por teste de inalação de substâncias odorantes das categorias perfume (floral), produto de limpeza (solução de hipoclorito de sódio a 0,5%), produto de culinária (café) e produto de beleza (esmalte de unha) (SILVA-NÉTO et al., 2014). Compararam-se a percepção e a discriminação de odor anterior ao procedimento cirúrgico com aquelas nos três primeiros dias de pós-operatório.

A identificação de cada um dos quatro odores foi categorizada como: não percebe odor (anosmia), percebe odor e não o identifica corretamente (osmia alterada) e percebe o odor e o identifica corretamente (normosmia). Observe-se que, para o odor da solução de hipoclorito de sódio a 0,5%, foi considerada correta a resposta do paciente verbalizada como “água sanitária” (SOBOL et al., 2002).

### 3.9 COLETA DOS DADOS

Na admissão hospitalar, os pacientes com suspeita de acidente vascular cerebral hemorrágico foram submetidos ao protocolo-padrão de atendimento neurológico, adotado na Emergência do Hospital da Restauração, que inclui exame neurológico com avaliação do nível de consciência pela escala de coma de Glasgow e graduação do status neurológico dos pacientes com essa hemorragia pelas escalas de Hunt & Hess e da WFNS. Seguiu-se o exame de imagem por tomografia computadorizada, cujos achados relativos à gravidade da hemorragia subaracnoidea foram analisados e pontuados utilizando a escala de Fisher.

Os pacientes com diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, que respeitavam os critérios de inclusão, foram registrados em protocolo próprio, preenchido a partir da

autorização e da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido pelo paciente ou seu acompanhante.

Os pacientes incluídos na pesquisa encontravam-se conscientes, alertas e cooperativos e foram submetidos ao teste da função olfatória. Em protocolo de pesquisa, foram registradas a percepção de odor (categorizada como sim ou não) e a discriminação de quatro odores (perfume floral, café, solução de hipoclorito de sódio a 0,5% e esmalte de unha). No teste olfatório, para facilitar a compreensão do paciente, a expressão empregada foi: “Por favor, estou lhe apresentando uma substância para o(a) senhor(a) cheirar. Procure me dizer o nome do odor que o(a) senhor(a) está sentindo”. Cada odor era mantido sob cada narina do paciente por 50 segundos, período durante o qual era repetida a solicitação para que ele o inalasse e o identificasse.

O teste olfatório foi realizado ao término do exame neurológico e no primeiro, segundo e terceiro dias pós-clipagem do aneurisma, obedecendo-se ao mesmo protocolo.

Os pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico foram operados pela pesquisadora e por outro neurocirurgião, mantido constante ao longo de todo o estudo, seguindo o mesmo protocolo. Consistiu em abordagem microcirúrgica por via fronto-temporal ou supra-orbitária lateral, seguida de dissecação da fissura silviana para exposição dos vasos do polígono de Willis, sem utilização de retratores cerebrais.

### 3.10 PLANO DE ANÁLISE

Foi organizado banco de dados, com o programa EPI-INFO versão 7.1.2.0, do *Center for Disease Control and Prevention* e disponível no endereço eletrônico [<http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/7/>].

A descrição amostral foi apresentada em tabelas sob forma de distribuição de frequências absolutas e relativas, para variáveis em nível nominal ou ordinal, ou, como parâmetros da Estatística Descritiva, nas variáveis em nível intervalar ou de razões, incluindo média, erro padrão da média, mediana e amplitude total.

A análise de contingência foi realizada com os testes não paramétricos de Mann-Whitman e de Wilcoxon pareado, para testar a existência de relação causal entre

avaliações de função olfatória e pontuação da escala neurológica de Fisher e localização do aneurisma, como também o teste de Qui quadrado ou o exato de Fisher, conforme adequabilidade, todos realizados em nível de significância de 0,05.

### 3.11 ASPECTOS ÉTICOS

Em obediência à Resolução 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, o projeto de pesquisa foi registrado na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, do Hospital da Restauração, sob CAAE nº 09433412.7.0000.5198 (Anexo A).

O direito de sigilo pessoal e salvaguarda do nome ou de qualquer outra referência de identificação, quando da apresentação dos dados desta pesquisa verbalmente ou em publicação científica, foi assegurado a todos os pacientes. Ainda que não tenha havido qualquer caso, admitiu-se que, em caso de o paciente apresentar deterioração do status neurológico, estaria assegurado a seu acompanhante o direito de retirar a autorização de participação no estudo, a qualquer tempo, sem prejuízo para a continuação do tratamento de que o paciente pudesse necessitar.

Toda a metodologia desta pesquisa não alterou a avaliação neurológica realizada conforme preceitua a *World Federation of Neurosurgical Societies* para atendimentos de emergência.



#### **4 SEGUNDO ARTIGO**

Comprometimento olfatório em hemorragia subaracnoidea aneurismática considerando a escala de Fisher

## Resumo

**Introdução:** A olfação tem importante impacto no bem-estar, mas não tem sido comumente investigada em pacientes com hemorragia subaracnoidea aneurismática. **Objetivo:** Investigar o comprometimento olfatório na hemorragia subaracnoidea aneurismática, relacionado à escala de Fisher. **Métodos:** Estudo primário, longitudinal, observacional, com comparação de grupos, unicego, realizado em centro estadual de referência para neurocirurgia, incluiu 50 pacientes, com 18 anos ou mais, com escala de coma de Glasgow maior que 13 e diagnóstico de hemorragia subaracnoidea aneurismática, firmado por tomografia computadorizada cerebral ou por liquorograma. A função olfatória foi avaliada pela discriminação de quatro odores, ao internamento e um, dois e três dias pós-clipagem do aneurisma. A pontuação da topografia e do volume da hemorragia foi avaliada pela escala de Fisher. Aplicou-se teste pareado de Wilcoxon, em nível de significância de 0,05. **Resultados:** Dos 21 (60,0%) pacientes com normosmia ao internamento, quatro evoluíram para alteração da osmia e tinham hemorragia grau III ou IV. Dos 14 (40,0%) com osmia alterada antes do procedimento cirúrgico, três evoluíram para normosmia e um para anosmia. Ao terceiro dia, 42,9% dos pacientes mantinham comprometimento da função olfatória. Pacientes com hemorragia subaracnoidea Fisher grau I ou II (leve a moderado) mantiveram ou tiveram recuperação da normosmia mais frequente que aqueles com Fisher grau III ou IV (grave) (Wilcoxon=2,214, p=0,027). **Conclusão:** A escala de Fisher associada à avaliação da função olfatória inicial pode auxiliar no prognóstico do grau de comprometimento da olfação.

**Descritores:** Sistema Nervoso Central. Olfato. Hemorragia subaracnoidea. Aneurisma.

## Abstract

**Introduction:** Olfaction has an important impact on well-being, but it has not been investigated in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Objective** To investigate olfactory dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage in relation to Fisher scale. **Methods:** A primary, longitudinal, observational study with group comparison, simple blind, held in state reference center for neurosurgery, included 50 patients aged 18 years or more, with Glasgow Coma Scale greater than 13 and diagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, firmed by cerebral computed tomography or cerebrospinal fluid exam. The olfactory function was assessed by discrimination of four odors, on internment and one, two and three days post-clipping. The score of topography and volume of bleeding was assessed by Fisher Scale. We applied paired Wilcoxon test, with a significance level of 0.05. **Results:** Among 21 (60,0%) patients with initial normosmia, four with Fisher grade III or IV, developed impaired osmia after the treatment. Among 14 (40,0%) with impaired osmia before surgery, three evolved with normosmia and one progressed to anosmia. On third day, 42,9% of patients remained with impaired olfactory function. Patients with subarachnoid hemorrhage Fisher grade I or II (mild to moderate) had more frequent preservation or recovery of normosmia than those with Fisher grade III or IV (severe) (Wilcoxon=2.214, p=0.027). **Conclusion:** The Fisher scale associated with initial olfactory function assessment may help in predicting the degree of olfaction impairment.

**Descriptors:** Central Nervous System. Smell. Subarachnoid hemorrhage, Aneurysm.

## **Introdução**

A hemorragia subaracnoidea (HSA) causada por ruptura de aneurisma intracraniano é uma doença heterogênea com amplo espectro de apresentação clínica inicial. O prognóstico da HSA é influenciado por fatores relacionados ao paciente, à patologia e ao tratamento instituído<sup>1</sup>.

Dentre as complicações da HSA, está o vasoespasm, o qual contribui para um dano cerebral secundário devido à isquemia<sup>2</sup> como também para alterações olfatórias<sup>3</sup>, na dependência da gravidade da injúria neurológica.

No que se refere à patologia em lide, uma grande quantidade de estudos tem sido feita para graduar clinicamente a gravidade da injúria neurológica inicial, fornecer informações prognósticas voltadas ao resultado, guiar as decisões terapêuticas e padronizar a classificação dos pacientes entre centros de neurocirurgia com o propósito de permitir comparabilidade de estudos científicos<sup>1</sup>.

Dentre essas escalas está a de Fisher, proposta em 1980, para prever vasoespasm cerebral após HSA, com base no padrão de sangramento visualizado em imagem por tomografia computadorizada<sup>4</sup>. Essa escala tem apresentado alta reprodutibilidade interobservadores<sup>5</sup>, embora receba ressalvas pelo fato de ter sido concebida quando os equipamentos de radiodiagnóstico eram rudimentares, comparados aos atuais.

Ainda que a escala de Fisher não determine prognóstico, seu emprego na avaliação do vasoespasm é importante, uma vez que este é um preditor significativo de resultados adversos dentre os quais estão as alterações olfatórias. Essas alterações têm sido atribuídas à redução do óxido nítrico, ao efeito irritativo dos produtos de oxidação da bilirrubina e à inflamação que também são causas do vasoespasm<sup>6</sup>.

Apesar dessa aparente ligação entre vasoespasm e o desencadeamento de alterações olfatórias nas hemorragias subaracnoideas aneurismáticas, não se localizaram estudos abordando alterações olfatórias e graduação da hemorragia subaracnoidea aneurismática pela escala de Fisher, partindo da hipótese de que essas alterações podem depender da intensidade da hemorragia<sup>7</sup>.

O objetivo deste artigo foi investigar o comprometimento olfatório na hemorragia subaracnoidea aneurismática, relacionando-o à escala de Fisher.

## Métodos

Foi desenvolvido estudo primário, longitudinal, observacional, prospectivo com comparação de grupos, unicego, no Serviço de Neurocirurgia do Hospital da Restauração, Recife, Pernambuco, pelo fato de ser centro estadual de referência para neurocirurgia. Quanto à originalidade do estudo foi classificado como primário, porque composto por dados originais<sup>8</sup>. Adotou-se o caráter longitudinal para investigar as modificações da função olfatória, admitindo que elas refletem uma sequência de eventos neurofisiológicos e fisiopatológicos, relacionados à hemorragia subaracnoidea e ao tratamento instituído.

A categorização do estudo como observacional derivou de se considerar que não foi realizada intervenção sobre as alterações da função olfatória, como também não se excluíram ou incluíram sujeitos com base nesse critério. Considere-se que o fator em estudo foram os distúrbios olfatórios, característica diferencial entre os pacientes, uma vez que o tratamento e a morbidade eram comuns a todos<sup>9</sup>.

Em relação ao mascaramento, o estudo caracterizou-se como unicego ao neurocirurgião, em relação à presença de distúrbio olfatório antecedendo tratamento cirúrgico. Este cegamento foi importante na medida em que contribuiu, ainda que indiretamente, para redução do viés de abordagem neurocirúrgica, na qual a condição olfatória do paciente poderia ser direcionada para evitação<sup>10</sup>.

A população abrangeu todos os pacientes internados na Emergência do local de estudo, com diagnóstico de hemorragia subaracnoidea aneurismática, firmado com base na presença de sangue no espaço subaracnoideo, identificado por tomografia computadorizada cerebral ou por liquorgrama, entre 18 de dezembro de 2012 e 20 de dezembro de 2013, independente de gênero e etnia.

Além do diagnóstico de hemorragia subaracnoidea aneurismática, os critérios de inclusão foram: idade igual ou maior que 18 anos; nível de consciência pontuado como maior que 13 na escala de coma de Glasgow, na avaliação neurológica à admissão; internação e acompanhamento pela equipe de neurocirurgiões por busca espontânea ou encaminhamento médico das Unidades de Pronto Atendimento e anuência do acompanhante ou do paciente para a participação deste na pesquisa, por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, após lhe terem sido explicados os objetivos.

Foram excluídos os pacientes que apresentaram: história de anosmia anterior à hemorragia subaracnoidea; trauma nasal; diagnóstico de hemorragia subaracnoidea em território posterior (sistema vértebro-basilar); história de manuseio cirúrgico há menos de 30 dias do evento hemorrágico; agravamento do quadro clínico após o internamento com redução da pontuação na escala de coma de Glasgow para menor que 14. Foram descontinuados os pacientes transferidos do local de estudo, que solicitaram alta ou ainda que rebaixaram o nível de consciência após o procedimento terapêutico.

A amostragem foi não aleatória e intencional. Em relação à casualização, a amostra caracterizou-se como não aleatória em decorrência de ter sido realizada em um único centro de referência e envolver pacientes cuja morbidade requeria tratamento cirúrgico e tinha os distúrbios olfatórios como possíveis complicações, as quais exigiam investigação<sup>8</sup>.

A intencionalidade respaldou-se na caracterização do local do estudo, bem como esteve baseada na obediência a protocolo diagnóstico e terapêutico rigoroso para reduzir o viés de seleção<sup>11</sup>.

O tamanho amostral igualou-se a 50 pacientes, pois foi limitado pelo período de coleta de dados, bem como pelas características da hemorragia subaracnoidea definidas nos critérios de inclusão e exclusão.

Para descrição amostral foram considerados gênero; idade; pontuação do nível de consciência pela escala de coma de Glasgow.

As variáveis independentes estiveram relacionadas à hemorragia subaracnoidea aneurismática, clinicamente caracterizada como queixa de cefaleia súbita e intensa, que podia estar acompanhada de vômitos e/ou sonolência, sendo confirmada por meio de tomografia computadorizada cerebral, sem contraste. Nos casos em que a imagem por tomografia computadorizada não ofereceu subsídios para firmar diagnóstico, em presença de quadro clínico sugestivo, o paciente foi submetido à punção lombar para coleta de líquido cefalorraquidiano e comprovação da hemorragia. Essas variáveis foram: pontuação da topografia e do volume da hemorragia, expressa pela escala de Fisher, com graus variando de I a IV pontos<sup>1,12</sup> e localização anatômica do aneurisma, determinada pela arteriografia dos vasos cerebrais e confirmada durante o ato cirúrgico. A pontuação na escala de Fisher foi categorizada como leve ou moderada, nos graus I e II, e grave, nos graus III e IV.

A variável de interesse foi a função olfatória determinada por teste de inalação de substâncias odorantes das categorias perfume (floral), produto de limpeza (solução de hipoclorito de sódio a 0,5%), produto de culinária (café) e produto de beleza (esmalte de unha)<sup>13</sup>. Compararam-se a percepção e a discriminação de odor anterior ao procedimento cirúrgico com aquelas nos três primeiros dias de pós-operatório.

A identificação de cada um dos quatro odores foi categorizada como: não percebe odor (anosmia), percebe odor e não o identifica corretamente (osmia alterada) e percebe o odor e o identifica corretamente (normosmia). Observe-se que, para o odor da solução de hipoclorito de sódio a 0,5%, foi considerada correta a resposta do paciente verbalizada como “água sanitária”<sup>14</sup>.

Na admissão hospitalar, os pacientes com suspeita de acidente vascular cerebral hemorrágico foram submetidos ao protocolo-padrão de atendimento neurológico, adotado na Emergência do Hospital da Restauração, que inclui exame neurológico com avaliação do nível de consciência pela escala de coma de Glasgow e da graduação do status neurológico dos pacientes com essa hemorragia pelas escalas de Hunt & Hess e da WFNS. Seguiu-se o exame de imagem por tomografia computadorizada, cujos achados foram analisados e a gravidade da hemorragia subaracnoidea foi pontuada utilizando a escala de Fisher.

Os casos com diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, que respeitavam aos critérios de inclusão, foram registrados em protocolo próprio, preenchido a partir da autorização e da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido pelo próprio paciente ou por seu acompanhante.

Os pacientes incluídos na pesquisa foram submetidos ao teste da função olfatória, que consistiu na percepção de odor (categorizada em sim ou não) e na identificação de quatro odores (perfume floral, café, solução de hipoclorito de sódio a 0,5% e esmalte de unha), achados registrados no protocolo de pesquisa. No teste olfatório, para facilitar a compreensão do paciente, a expressão empregada foi: “Por favor, estou lhe apresentando uma substância para o(a) senhor(a) cheirar. Procure me dizer o nome do odor que o(a) senhor(a) está sentindo”. Cada odor era mantido sob cada narina do paciente, em separado, por 50 segundos, período durante o qual era repetida a solicitação para que ele o inalasse e o identificasse<sup>13</sup>.

O teste olfatório foi realizado ao término do exame neurológico, no primeiro (1ºDPO), no segundo (2ºDPO) e no terceiro (3ºDPO) dia pós-clipagem do aneurisma, obedecendo-se ao mesmo protocolo.

Os dados foram organizados com o programa Epi-Info versão 7.1.2.0. Empregaram-se tabelas de distribuição de frequências absolutas e relativas para variáveis em nível nominal ou ordinal, bem como parâmetros da Estatística Descritiva, nas variáveis em nível intervalar ou de razões, incluindo média, erro padrão da média e amplitude total.

A análise de contingência foi realizada com o teste não paramétrico pareado de Wilcoxon, para testar a existência de relação causal entre avaliações de função olfatória e pontuação da escala neurológica de Fisher, bem como o teste de Qui Quadrado ou o exato de Fisher, realizados em nível de significância de 0,05.

Em obediência à Resolução 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, o projeto de pesquisa foi registrado na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, do Hospital da Restauração, sob CAAE nº 09433412.7.0000.5198.

## **Resultados**

Os 50 pacientes da pesquisa caracterizaram-se por predomínio do sexo feminino (41; 82,0%). Na avaliação inicial do nível de consciência, identificaram-se 37 (74,0%) pacientes com 15 pontos na escala de coma de Glasgow. Quanto ao *status* neurológico avaliado pela escala WFNS, foram diagnosticados 36 (72,0%) pacientes com grau I, 13 (26,0%) com grau II, assim como 1 (2,0%) com grau III.

A avaliação inicial pela escala de Hunt & Hess, indicou predomínio de pacientes com grau 2 (44, 88,0%), além de 4 (8,0%) classificados como grau 1 e 2 (4,0%), como grau 3. A hemorragia grave (Fisher III ou IV) foi mais frequente (33; 66,0%) na avaliação inicial que a leve ou moderada (Fisher I ou II).

Na avaliação inicial da função olfatória, segundo característica da hemorragia subaracnoidea aneurismática, constatou-se predomínio de normosmia, mais frequente dentre os pacientes com hemorragia de grau leve ou moderado, quando comparados àqueles com hemorragia grave, mas essa diferença não foi significativa (Tabela 1).

**Tabela 1 – Avaliação inicial da função olfatória segundo pontuação pela escala de Fisher**

Escala de Fisher	Avaliação olfatória inicial				Total	
	Normosmia		Osmia alterada		n	%
	n	%	n	%		
Leve a moderado	12	70,6	5	29,4	17	100,0
Grave	18	54,5	15	45,5	33	100,0

Nota:  $\chi^2=1,20$ ;  $p=0,273$

Após a avaliação inicial, 15 pacientes foram descontinuados devido a rebaixamento do nível de consciência antecedendo o procedimento cirúrgico, resultados cirúrgicos desfavoráveis ou ainda assinatura de alta a pedido, do que resultou prosseguimento da pesquisa, agora com 35 pacientes.

Dentre os 35 pacientes, identificou-se predomínio do gênero feminino (28; 80,0%) e média de idade igual a  $46,9 \pm 1,7$  anos, com variação de 23 anos a 77 anos.

Quanto ao *status* neurológico avaliado pela escala da WFNS, houve predomínio do grau I (27; 77,1%) e 8 (22,9%) pacientes tinham grau II. De acordo com a escala de Hunt & Hess, a maioria dos pacientes (32; 91,4%) apresentava grau 2, enquanto 3 (8,6%) foram classificados como grau 1.

Empregando a escala de Fisher, as hemorragias subaracnoideas aneurismáticas, estiveram assim distribuídas quanto à pontuação de topografia e volume: 6 (17,1%) em grau I, 7 (20,0%) em grau II, 13 (37,2%) em grau III e 9 (25,7%) em grau IV. Para efeito de análise, identificaram-se 13 (37,2%) hemorragias de grau leve a moderado (grau I ou II) e 22 (62,8%) graves (grau III ou IV). Em relação ao procedimento terapêutico, os 35 (100,0%) pacientes foram submetidos à cirurgia tradicional.

As artérias acometidas foram, em ordem de frequência: artéria carótida interna (15; 42,8%), artéria cerebral média (13; 37,2%) e artéria comunicante anterior (7; 20,0%). Para efeito de análise, os aneurismas nas artérias comunicante posterior e oftálmica foram considerados na topografia da artéria carótida interna em virtude da localização anatômica desses vasos. Em relação à lateralização da abordagem cirúrgica, houve predomínio do hemisfério direito (20; 57,1%) sobre o esquerdo (15; 42,9%).

Na Tabela 2, observam-se os resultados das avaliações olfatórias com predomínio de normosmia em todas as avaliações. Dezesete (48,6%) mantiveram normosmia em todas as avaliações. No entanto quatro pacientes, inicialmente normósicos, desenvolveram alterações olfatórias, dois dos quais apresentaram osmia

alterada que se manteve até o 3º DPO. Um paciente desenvolveu anosmia no 1º DPO, evoluindo para osmia alterada, que se manteve no 3º DPO, e um paciente apresentou desorientação no 1º DPO e osmia alterada até o 3º DPO. Nos quatro casos citados, a alteração olfatória associou-se ao grau III ou IV da escala de Fisher.

Dentre os 14 pacientes com osmia inicial alterada, três evoluíram para normosmia no 3º DPO; 10 mantiveram alteração olfatória e um agravou o quadro, desenvolvendo anosmia.

Ao terceiro dia pós-operatório, 42,9% dos pacientes mantinham comprometimento da função olfatória, representado por osmia alterada ou anosmia, percentual maior que os 40,0% diagnosticados à internação, com osmia alterada, e essa diferença alcançou significância.

**Tabela 2 – Evolução da função olfatória segundo época da avaliação**

Avaliação olfatória	Avaliações							
	Inicial		1º DPO		2º DPO		3º DPO	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Normosmia	21	60,0	19	54,3	20	57,1	20	57,1
Osmia alterada	14	40,0	12	34,3	14	40,0	14	40,0
Anosmia	-	-	3	8,5	1	2,9	1	2,9
Desorientação	-	-	1	2,9	-	-	-	-

Legenda: DPO = dia de pós-operatório

Nota:  $\chi^2=12,15$ ;  $p<0,001$  (da comparação entre 3º DPO e avaliação inicial)

$\chi^2=41,10$ ;  $p<0,001$  (da comparação entre 3º DPO e 1º DPO)

Avaliando a relação entre as alterações da função olfatória e a graduação da hemorragia subaracnoidea aneurismática pela escala de Fisher, demonstrada na Tabela 3, identificou-se que os pacientes com hemorragia subaracnoidea Fisher grau I ou II (leve a moderada) tiveram manutenção da função olfatória mais frequente do que aqueles com hemorragia subaracnoidea Fisher grau III ou IV (grave) (Wilcoxon=2,214;  $p=0,027$ ).

Os pacientes com normosmia inicial, que apresentaram prejuízo da função olfatória no primeiro dia pós-operatório e a mantiveram até o terceiro dia, tinham hemorragia subaracnoidea grave, fato que não se verificou quando a hemorragia era leve ou moderada (Tabela 3).

Constatou-se associação significativa entre presença de alteração olfatória e hemorragia grave (Fisher III ou IV), no primeiro dia pós-operatório ( $\chi^2=4,27$ ;  $p=0,039$ ). No terceiro dia pós-operatório, também se verificou maior frequência de alterações

olfatórias (osmia alterada ou anosmia) nas hemorragias graves, mas a associação alcançou nível de significância igual a 0,069 ( $\chi^2=3,30$ ).

Nos pacientes com osmia inicial alterada, constatou-se recuperação ou manutenção do comprometimento olfatório nas hemorragias leves a moderadas, enquanto que, nas hemorragias graves, a injúria da função olfatória manteve-se, com exceção de um caso em que o paciente recuperou o déficit (Tabela 3).

**Tabela 3 – Evolução da função olfatória segundo época de avaliação e pontuação pela escala de Fisher**

Dia da avaliação	Avaliação olfatória	Escala de Fisher				Total	
		Leve a moderado		Grave			
		n	%	n	%	n	%
Inicial	Normosmia	8	61,5	13	59,1	21	60,0
	Osmia alterada	5	38,5	9	40,9	14	40,0
1° DPO*	Normosmia	10	76,9	9	40,9	19	54,3
	Osmia alterada	3	23,1	9	40,9	12	34,3
	Anosmia	-	-	3	13,6	3	8,5
	Desorientação	-	-	1	4,6	1	2,9
	Normosmia	10	76,9	10	45,5	20	57,1
2° DPO	Osmia alterada	3	23,1	11	50,0	14	40,0
	Anosmia	-	-	1	4,5	1	2,9
	Normosmia	10	76,9	10	45,5	20	57,1
3° DPO†	Osmia alterada	3	23,1	11	50,0	14	40,0
	Anosmia	-	-	1	4,5	1	2,9

Legenda: DPO = dia de pós-operatório \*  $\chi^2=4,27$ ; **p=0,039** †  $\chi^2=3,30$ ; p=0,069

Para detalhar as alterações da função olfatória ao longo do tempo, em função das características da hemorragia subaracnoidea aneurismática avaliada pela escala de Fisher, efetuou-se a comparação da osmia à primeira avaliação à constatada no 3° dia pós-operatório, caracterizando-as como normosmia ou osmia anormal (compreendendo osmia alterada ou anosmia), cujos resultados estão apresentados na Tabela 4. Identificou-se que, nas hemorragias leves a moderadas (avaliadas como Fisher I ou II), houve associação significativa entre a normosmia inicial e a do 3° DPO. Por outro lado, nas hemorragias graves (correspondentes a Fisher III ou IV), houve significância na associação de osmia anormal inicial e no 3° DPO.

**Tabela 4 – Comparação da função olfatória inicial e no 3º DPO segundo pontuação pela escala de Fisher**

Escala de Fisher	Avaliação olfatória inicial	Avaliação olfatória no 3º DPO				Total	
		Normosmia		Osmia anormal			
		n	%	n	%	n	%
Leve a moderado*	Normosmia	8	80,0	-	-	8	61,5
	Osmia anormal	2	20,0	3	100,0	5	38,5
Grave†	Normosmia	9	90,0	4	33,3	13	59,1
	Osmia anormal‡	1	10,0	8	66,7	9	40,9

Legenda: DPO = dia de pós-operatório ‡ Osmia anormal incluiu alteração e anosmia

\* p=0,035 pelo teste exato de Fisher

† p=0,021 pelo teste exato de Fisher

## Discussão

A olfação é um sentido importante para a vida, o qual alerta para situações perigosas e permite identificar e localizar a fonte de perigo antes de enxergá-la. O olfato contribui para o prazer da alimentação, porque permite detectar e diferenciar sabores, além de interferir no relacionamento social e sexual. Apesar de sua importância, o comprometimento olfatório tem sido pouco investigado em pacientes com hemorragia subaracnoidea aneurismática<sup>6,15-19</sup>.

A razão pela qual a avaliação da função olfatória durante o exame neurológico não é realizada ou é restrita a poucas substâncias, sem controle do tipo de odor e da concentração, é especulativa e tem sido discutida em poucos estudos clínicos recentes<sup>6,17</sup>. Atribui-se o fato à falta de padronização do teste, o que pode ser uma explicação<sup>17</sup>.

No Brasil, a avaliação da função olfatória durante o exame neurológico de pacientes é dificultada pela ausência de testes padronizados, diferindo do que se verifica nos Estados Unidos, onde estão disponíveis o *University of Pennsylvania Smell Identification Test* e o *Connecticut Chemosensory Clinical Research Test*, já padronizados e amplamente utilizados<sup>20,21</sup>.

Nosso estudo demonstrou que o comprometimento da função olfatória associou-se ao grau da hemorragia subaracnoidea aneurismática, de tal sorte que nos graus mais graves a probabilidade de redução da olfação é maior e que o tratamento cirúrgico, além de não melhorar um déficit olfatório inicial, pode até mesmo agravá-lo. Essa comprovação deve ser considerada quando do diagnóstico e do tratamento de pacientes

com hemorragia subaracnoidea aneurismática. É necessário alertar o paciente para que possa notificar essas modificações pelo risco que representam para sua segurança e bem-estar.

A comparação de nossos resultados com outras pesquisas é dificultada pela escassez de estudos que avaliaram a função olfatória de pacientes com hemorragia subaracnoidea aneurismática e pelas diferenças metodológicas. Entre 1975 e 2013, foram publicados 17 estudos abordando o tema, dos quais cinco informaram resultados detalhados sobre anosmia nas hemorragias subaracnoideas aneurismáticas. No entanto a maioria desses estudos teve por objetivo analisar a associação entre o comprometimento olfatório e a técnica de tratamento (clipagem, tipo de abordagem cirúrgica), relatando exclusivamente o número de casos acometidos.

Park et al.<sup>19</sup> diagnosticaram 21 (11,1%) pacientes com hiposmia ou anosmia dentre os 189 submetidos a cirurgia para clipagem de aneurismas. Dos 12 pacientes com abordagem pterional contralateral, 7 (58,3%) desenvolveram disfunção olfatória, tal como 4 (3,7%) dos 107 pacientes com abordagem pterional ipsilateral ao aneurisma e 10 (14,3%) dos 70 pacientes com abordagem pterional para aneurismas da artéria comunicante anterior. No entanto os autores relacionaram a presença da disfunção olfatória à técnica de abordagem cirúrgica contralateral ao aneurisma e à abordagem de aneurismas da artéria comunicante anterior, embora tenham alertado para a possibilidade de o sangue junto ao trato olfatório poder contribuir para com essa alteração. Moman et al.<sup>18</sup> objetivaram discriminar os efeitos da ruptura aneurismática e o tratamento de aneurismas em pacientes com alteração olfatória após clipagem ou embolização de aneurismas não rotos e exclusivamente embolização de aneurismas rotos, concluindo que a hemorragia subaracnoidea, como também a abordagem cirúrgica, poderiam causar disfunção olfatória, sendo que esta última seria de pior prognóstico quanto à recuperação do déficit olfativo.

Dentre os estudos semelhantes ao nosso, está a pesquisa de De Vries et al.<sup>17</sup> que concluíram que a própria hemorragia subaracnoidea aneurismática pode ser responsável pelo distúrbio da função olfatória, o qual não é alterado pelo tratamento cirúrgico, decorridos três meses da cirurgia.

A comparação de nossos resultados com este estudo merece cautela devido a diferenças metodológicas. De Vries et al.<sup>17</sup> utilizaram maior tempo de seguimento e

maior variedade de odores no teste olfatório. No entanto esses autores, ao exporem as limitações do estudo, consideraram sua amostra pequena, por ser constituída por 13 pacientes. Quanto ao emprego de teste olfatório com 12 odores, os autores o consideraram extenso para pacientes em fase de recuperação de hemorragia subaracnoidea aneurismática. Os resultados de De Vries et al.<sup>17</sup> motivaram a adoção de um teste curto do tipo sim/não, em nossa pesquisa.

Wermer et al.<sup>6</sup> estudaram impacto e prevalência da anosmia em pacientes tratados por embolização ou clipagem do aneurisma, apontando percentual de 28% dos 315 casos, com variações segundo localização do aneurisma e técnica cirúrgica. Na conclusão do trabalho, os autores alertaram para a necessidade de analisar a associação desse déficit com a intensidade do sangramento avaliada pela escala de Fisher, antecedendo o procedimento cirúrgico, dada a possibilidade de a própria presença do sangue em contato com o trato olfatório ser fator de risco para esses déficits. Os autores consideraram os aneurismas na artéria comunicante anterior como fator de risco para disfunção olfatória como também identificaram que pacientes submetidos à embolização de aneurismas tinham melhor prognóstico em relação à recuperação da função olfatória<sup>6</sup>.

A hipótese de Wermer et al.<sup>6</sup> e de De Vries et al.<sup>17</sup> pode ser comprovada em nosso estudo, ao identificarmos que, nas hemorragias de grau III ou IV, era maior a frequência de alteração olfatória antecedendo o procedimento cirúrgico, assim como mais raramente esses pacientes recuperaram o déficit ao terceiro dia pós-operatório, quando comparados ao grupo com hemorragia grau I ou II. Adicionalmente, o comprometimento mais grave da função olfatória esteve restrito a um paciente que evoluiu de osmia alterada a anosmia, após o procedimento cirúrgico. Esses dados parecem trazer nova informação sobre alteração da função olfatória em pacientes com hemorragia subaracnoidea aneurismática.

A associação entre a alteração olfatória e o grau da hemorragia pode ter diversas explicações, embora ainda não esteja esclarecida. Além da lesão mecânica do trato olfatório, especialmente nos aneurismas localizados em artérias da circulação cerebral anterior, outros fatores atinentes à intensidade da hemorragia parecem contribuir para o comprometimento olfatório. Dentre esses possíveis fatores, estaria o aumento da pressão intracraniana quando da ruptura do aneurisma, o que poderia explicar pacientes com Fisher III ou IV apresentarem osmia com alteração importante ao internamento<sup>6</sup>.

Com relação ao dano mecânico ao trato olfatório durante o procedimento cirúrgico, é relevante ressaltar que a técnica empregada sem o auxílio de retratores cerebrais pode ser menos traumática, do que resultaria menor número de casos de anosmia, quando comparamos com os resultados de outras pesquisas.

Outra causa provável seria o dano ao trato olfatório pelo contato com o sangue no espaço subaracnóideo. A hemoglobina do sangue subaracnóideo extravasado sofre degradação originando bilirrubina, a qual exerce ação vasoconstrictora<sup>22</sup>. A partir de nossos resultados, seria possível admitir que a ação da bilirrubina sobre o trato olfatório não é concentração dependente, uma vez que pacientes com Fisher de grau III ou IV mantiveram normosmia desde a ruptura aneurismática até o terceiro dia pós-operatório, tal como pacientes com Fisher grau I a II e mesma topografia do aneurisma. A plausibilidade dessa hipótese se baseia em estudos demonstrando que produtos de oxidação da bilirrubina, da biliverdina e mesmo do grupamento heme atuam como potencializadores, mais que iniciadores primários do vasoespasma cerebral. A síntese das espécies oxidativas dos produtos da hemoglobina dependeria da ação dos macrófagos e células similares recrutadas para o Sistema Nervoso Central pelo processo inflamatório<sup>22</sup>.

Um outro fator causal possível seria a isquemia de partes do cérebro envolvidas no processamento da informação olfatória pelo efeito da presença do sangue no espaço subaracnoideo, sobretudo em torno das artérias cerebrais anteriores, podendo acarretar redução do fluxo sanguíneo nessa região, a qual inclui o sistema olfatório em questão, uma vez que a artéria olfatória é ramo da artéria orbitofrontal medial<sup>6</sup>. A hipótese da isquemia tardia parece menos provável face a nossos resultados, uma vez que o tempo decorrido entre os primeiros sintomas e o procedimento terapêutico nessa amostra foi longo, em decorrência da sistemática de referência desses pacientes ao centro especializado em neurocirurgia e, mesmo assim, a maioria dos pacientes apresentava normosmia.

Dentre as limitações deste estudo esteve a utilização de teste curto da osmia. O emprego do teste olfatório com poucos odores encontrou respaldo na constatação de De Vries et al.<sup>17</sup> ao identificarem que teste com vários odores pode ser inadequado para sujeitos em fase de recuperação de cirurgia para hemorragia subaracnoidea.

## Conclusão

O comprometimento da função olfatória associou-se ao grau da hemorragia subaracnoidea aneurismática, de tal sorte que, nos graus mais graves, a probabilidade de redução da olfação foi maior e o tratamento cirúrgico pareceu não alterar um déficit olfatório inicial. Os dados apontaram ainda que pacientes com função olfatória mantida ao internamento pareceram ter melhor prognóstico em relação a esta função. Mesmo considerando que o comprometimento olfatório nesses pacientes ainda é um fenômeno não esclarecido, a possibilidade de ter natureza multicausal exigirá novos estudos que investiguem a olfação à admissão em pacientes com hemorragia subaracnoidea, e mantenha acompanhamento tão longo quanto seis meses, pela possibilidade de reparo tardio do trato olfatório.

## Referências

1. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales. *Neurocrit. Care.* 2005;2:110–8.
2. Ko S-B, Choi HA, Carpenter AM, Helbok R, Schmidt JM, Badjatia N, et al. Quantitative analysis of hemorrhage volume for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2011 Mar;42(3):669–74.
3. Martin GE, Junqué C, Juncadella M, Gabarrós A, Miquel MA de, Rubio F. Olfactory dysfunction after subarachnoid hemorrhage caused by ruptured aneurysms of the anterior communicating artery. *Clinical article. J. Neurosurg.* 2009 Nov;111(5):958–62.
4. Fisher C, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980;6:1–9.
5. Ogilvy CS, Carter BS. A proposed comprehensive grading system to predict outcome for surgical management of intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 1998;42:959–68.
6. Wermer MJH, Donswilk M, Greebe P, Verweij BH, Rinkel GJE, Fernández-Miranda JC, et al. Anosmia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2007;61(5):918–23.
7. Auffarth B. Understanding smell-the olfactory stimulus problem. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013 Sep;37(8):1667–79.
8. Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RS, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa. *Acta Cirúrgica Bras.* 2005;20(2):1–8.

9. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. Porto Alegre: Artmed; 2003.
10. Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. *Basic epidemiology*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2006.
11. Panacek EA, Thompson CB. Basics of research part 5: Sampling methods: Selecting your subjects. *Air Med. J.* 2007;26(2):75–8.
12. Oliveira AMP, Paiva WS, Figueiredo EG De, Oliveira HA, Teixeira MJ. Fisher revised scale for assessment of prognosis in patients with subarachnoid hemorrhage. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2011 Dec;69(6):910–3.
13. Silva-Néto R, Peres M, Valença M. Odorant substances that trigger headaches in migraine patients. *Cephalalgia.* 2014 Jan;34(1):14–21.
14. Sobol BS, Frenkiel S, Mouadeb D. Olfactory dysfunction: what's that smell? *Can. J. Diagnosis.* 2002;19(8):55–63.
15. Roos YB, Haan RJ, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000 Mar;68(3):337–41.
16. Manconi M, Paolino E, Casetta I, Granieri E. Anosmia in a giant anterior communicating artery aneurysm. *Arch. Neurol.* 2001 Sep;58(9):1474–5.
17. De Vries J, Menovsky T, Ingels K. Evaluation of olfactory nerve function after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and clip occlusion. *J. Neurosurg.* 2007;107(6):1126–9.
18. Moman MR, Verweij BH, Buwalda J, Rinkel GJE. Anosmia after endovascular and open surgical treatment of intracranial aneurysms. *J. Neurosurg.* 2009 Mar;110(3):482–6.
19. Park J, Lee S-H, Kang D-H, Kim J-S. Olfactory dysfunction after ipsilateral and contralateral pterional approaches for cerebral aneurysms. *Neurosurgery.* 2009;65(4):727–32.
20. Cain W, Goodspeed R, Gent J, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *J. Neurosurg.* 1988;98:83–8.
21. Doty R. *The smell identification test. Administration Manual*. New York: 1989.
22. Crowley RW, Medel R, Kassell NF, Dumont AS. New insights into the causes and therapy of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Drug Discov. Today.* 2008 Mar;13(5-6):254–60.



## **5 TERCEIRO ARTIGO**

Distúrbio olfatório relacionado ao sítio da hemorragia subaracnoidea aneurismática

## Resumo

**Introdução:** O comprometimento da olfação é uma das complicações da hemorragia subaracnoidea aneurismática. **Objetivo:** Investigar a relação entre distúrbio olfatório e sítio da hemorragia subaracnoidea aneurismática. **Métodos:** Estudo primário, observacional, descritivo, com comparação de grupos, unicego, em centro único de referência, foi realizado entre 18 de dezembro de 2012 e 20 de dezembro de 2013, incluindo 50 pacientes, com idade mínima de 18 anos, pontuação maior que 13 pela escala de coma de Glasgow à admissão, com diagnóstico de hemorragia subaracnoidea aneurismática, firmado por tomografia computadorizada cerebral ou liquorgrama. Pacientes com história prévia de anosmia ou manuseio cirúrgico há menos de 30 dias da hemorragia; sangramento em território posterior; redução da pontuação na escala de coma de Glasgow para menor que 14 foram excluídos. Quinze pacientes foram descontinuados por transferência, alta a pedido ou rebaixamento do nível de consciência. Os pacientes foram submetidos ao teste olfatório, composto por quatro odores, expresso em percepção e identificação do odor, à internação e, após a cirurgia, até o terceiro dia. **Resultados:** À admissão, foram mais frequentes aneurismas em artéria carótida interna (22; 44,0%) e cerebral média (17; 34,0%), com normosmia (11; 36,7%, em cerebral média e 14; 46,7% em carótida interna). Ao terceiro dia pós-operatório, 15 dos 35 pacientes apresentavam osmia alterada ou anosmia, percentual variável segundo localização do aneurisma, cuja diferença em relação ao primeiro dia pós-operatório correspondeu a  $p=0,066$ . **Conclusão:** As alterações olfatórias relacionaram-se à localização do aneurisma. A escala de Fisher contribuiu para prognosticar o agravamento após o procedimento terapêutico.

**Descritores:** Sistema Nervoso Central. Olfato. Hemorragia subaracnoidea. Aneurisma.

## Abstract

**Introduction:** Impaired olfaction is one of the complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Objective:** To investigate the relationship between olfactory disorder and location of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Methods:** Primary, observational, descriptive, blind study, with comparison of groups, was conducted between December 18, 2012 and December 20, 2013, in a single referral center, including 50 patients, at least 18 years old, Glasgow coma scale scores higher than 13 on admission, with a diagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage signed by brain computed tomography or cerebrospinal fluid exam. Patients with a history of anosmia or surgical management less than 30 days before admission, bleeding in the posterior territory; Glasgow coma scale score less than 14 were excluded. Fourteen patients were discontinued by transfer, hospital discharge on request or decreased level of consciousness. Patients underwent olfactory testing, consisting of four odors, expressed in odor perception and identification, on admission, and, after surgery, until the third day. **Results:** On admission, aneurysms in the internal carotid artery (22, 44.0%) and middle cerebral artery (17, 34.0%) were more frequent, and associated to normosmia (11, 36.7% on middle cerebral artery and 14, 46.7% in internal carotid artery). On the third postoperative day, 15 of the 35 patients had abnormal osmia or anosmia, percentage variable according to location of the aneurysm, whose difference from the first postoperative day corresponded to  $p=0.066$ . **Conclusion:** Olfactory abnormalities were related to the location of the aneurysm. Fisher scale contributed to prognosticate the worsening after the therapeutic procedure.

**Descriptors:** Central Nervous System. Smell. Subarachnoid hemorrhage, Aneurysm.

## Introdução

A disfunção olfatória pode ser desencadeada por vários fatores e influencia na qualidade de vida do paciente pelas múltiplas funções que exerce<sup>1,2</sup>. Uma dessas causas é a hemorragia subaracnoidea aneurismática, uma das doenças neurológicas mais temidas, que resulta em óbito para 50% dos pacientes e incapacidade permanente para 15% dos sobreviventes<sup>3</sup>.

As causas de morbidade e mortalidade por hemorragia subaracnoidea aneurismática são numerosas e algumas ainda pouco esclarecidas. Dentre elas estão aumento da pressão intracraniana, redução do fluxo sanguíneo cerebral, destruição do tecido cerebral, hemorragia intraparenquimatosa ou intraventricular, hidrocefalia aguda, crises epiléticas, recorrência da hemorragia e vasoespasmos cerebrais<sup>4-6</sup>.

Dentre as complicações da hemorragia subaracnoidea aneurismática está o comprometimento da olfação<sup>7</sup>, cujas causas ainda não estão bem definidas, mas têm sido atribuídas à localização do aneurisma, ao volume de sangue próximo aos nervos e bulbos olfatórios, ao aumento da pressão intracraniana, por ocasião da ruptura do aneurisma<sup>8,9</sup>, à isquemia de partes do córtex olfatório por queda no fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais anteriores<sup>9</sup> e, por fim, ao tipo de tratamento instituído<sup>9-11</sup>.

As alterações olfatórias decorrentes da hemorragia subaracnoidea têm sido pouco estudadas, possivelmente porque o teste de função olfatória não está incluído na rotina de exame neurológico nesses pacientes<sup>8</sup>. No entanto o comprometimento olfatório expõe o paciente a risco uma vez que a olfação atua na identificação de situações de perigo antes mesmo que o agente possa ser visualizado<sup>12</sup>, além de comprometer sua alimentação pela impossibilidade de discernir odores e sabores<sup>7</sup>.

Quanto à influência da localização do aneurisma no desencadeamento do comprometimento olfatório, há poucos estudos. Entre 1975 e 2013, foram publicados 17 estudos em periódicos indexados, dos quais apenas cinco abordam especificamente esse tema<sup>7,8,10,11</sup>.

Comprometimento da olfação tem sido relatado nos aneurismas de artéria comunicante anterior. Não obstante, há relatos de disfunção olfatória em aneurismas localizados em outras regiões do encéfalo<sup>13,14</sup>.

Essa lacuna de conhecimento sobre comprometimento da olfação associado a hemorragia subaracnoidea aneurismática deriva da falta da investigação da osmia desses pacientes. Este artigo tem por objetivo investigar a relação entre distúrbio olfatório e o sítio da hemorragia subaracnoidea aneurismática.

## **Métodos**

Foi desenvolvido estudo primário<sup>15</sup>, observacional<sup>16</sup>, descritivo, com comparação de grupos, unicego e em centro único de referência para neurocirurgia, localizado no Hospital da Restauração, Recife, Pernambuco.

O mascaramento ao neurocirurgião, em relação à presença de distúrbio olfatório antecedendo tratamento cirúrgico foi adotado para redução de possível viés de abordagem neurocirúrgica, na qual a condição olfatória do paciente poderia ser direcionada para evitação<sup>17</sup>.

A população abrangeu todos os pacientes internados na Emergência do Hospital da Restauração, com diagnóstico de hemorragia subaracnoidea aneurismática, admitidos entre 18 de dezembro de 2012 e 20 de dezembro de 2013, com idade de 18 anos ou mais, independente de gênero e etnia, que tinham nível de consciência pontuado como maior que 13 na escala de coma de Glasgow, na avaliação neurológica à admissão. O diagnóstico de hemorragia subaracnoidea aneurismática foi firmado com base na presença de sangue no espaço subaracnóideo, identificada por tomografia computadorizada cerebral ou por liquorograma.

Para inclusão no estudo foram exigidos internação e acompanhamento pela equipe de neurocirurgiões do Hospital da Restauração, em virtude de busca espontânea ou encaminhamento feito por outro profissional médico de Unidades de Pronto Atendimento, além da anuência do paciente ou de seu acompanhante para participação na pesquisa, por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, após lhe terem sido explicados os objetivos.

Foram excluídos da pesquisa os pacientes que apresentaram: história de anosmia anterior à hemorragia subaracnoidea alvo do atendimento desta pesquisa; trauma nasal; diagnóstico de hemorragia subaracnoidea em território posterior (sistema vértebro-basilar); história de manuseio cirúrgico há menos de 30 dias do evento hemorrágico; agravamento do quadro clínico após o internamento, com redução da pontuação na

escala de coma de Glasgow para menor que 14. Foram descontinuados os pacientes transferidos do local de estudo, que solicitaram alta ou ainda que rebaixaram o nível de consciência após o procedimento terapêutico. Estes critérios reduziram o risco de vies nos resultados<sup>18</sup>.

Empregou-se amostra não aleatória, intencional em decorrência de ter sido realizada em um único centro de referência e envolver pacientes cuja morbidade requeria tratamento cirúrgico e tinha os distúrbios olfatórios como possíveis complicações, as quais exigiam investigação. Assim sendo, a aleatorização se constituiria em falha ética<sup>15</sup>. A intencionalidade respaldou-se na caracterização do local do estudo, ou seja, constituir-se em centro de referência de neurocirurgia. Adicionalmente, o caráter intencional esteve baseado na obediência a protocolo diagnóstico e terapêutico rigoroso, o qual, associado aos critérios de inclusão e exclusão, pode reduzir o vies de seleção<sup>18</sup>.

O tamanho amostral igualou-se a 50 pacientes, pois foi limitado pelo período de coleta de dados, bem como pelas características da hemorragia subaracnoidea definidas nos critérios de inclusão e exclusão.

Para descrição amostral foram considerados gênero; idade; pontuação do nível de consciência pela escala de coma de Glasgow (categorizada como 14 ou 15); pontuação da associação do nível de consciência com déficit motor, pela escala de Hunt & Hess, expressa nas categorias I e II; e da WFNS, categorizada como um e dois pontos.

As variáveis independentes foram localização anatômica do aneurisma, determinada pela arteriografia dos vasos cerebrais e confirmada durante o ato cirúrgico, bem como a pontuação da topografia e do volume da hemorragia, expressa pela escala de Fisher, com categoria variando de 1 a 4 pontos<sup>5,19</sup>. Para análise, categorizou-se a escala de Fisher em leve a moderada (graus I ou II) e grave (graus III ou IV).

A variável de interesse foi a função olfatória determinada por teste de inalação de substâncias odorantes das categorias perfume (floral), produto de limpeza (solução de hipoclorito de sódio a 0,5%), produto de culinária (café) e produto de beleza (esmalte de unha)<sup>20</sup>. Compararam-se a percepção e a discriminação de odor anterior ao procedimento cirúrgico com aquelas nos três primeiros dias de pós-operatório.

A identificação de cada um dos quatro odores foi categorizada como: não percebe odor (anosmia), percebe odor e não o identifica corretamente (osmia alterada) e percebe o odor e o identifica corretamente (normosmia). Observe-se que, para o odor da solução de hipoclorito de sódio a 0,5%, foi considerada correta a resposta do paciente verbalizada como “água sanitária”<sup>2</sup>.

Para recolha dos dados, à admissão hospitalar, os pacientes com suspeita de acidente vascular cerebral hemorrágico foram submetidos ao protocolo-padrão de atendimento neurológico, adotado na Emergência do Hospital da Restauração, que incluía exame neurológico com avaliação do nível de consciência pela escala de coma de Glasgow, avaliação da gravidade da hemorragia subaracnoidea pela escala de Fisher e da graduação do status neurológico dos pacientes com essa hemorragia pelas escalas de Hunt & Hess e da WFNS. Seguiu-se o exame de imagem por tomografia computadorizada, cujos achados foram analisados e pontuados utilizando a escala de Fisher.

Os casos com diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, que respeitavam aos critérios de inclusão, foram registrados em protocolo próprio, preenchido a partir da autorização e da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido pelo paciente ou seu acompanhante. Os pacientes incluídos na pesquisa foram submetidos ao teste da função olfatória, que consistiu na identificação de quatro odores (perfume floral, café, solução de hipoclorito de sódio a 0,5% e esmalte de unha), sendo a resposta do paciente registrada no protocolo de pesquisa e expressa em duas categorias: percepção de odor e identificação do odor. No teste olfatório, para facilitar a compreensão do paciente, a expressão empregada foi: “Por favor, estou lhe apresentando uma substância para o(a) senhor(a) cheirar. Procure me dizer o nome do odor que o(a) senhor(a) está sentindo”. Cada odor era mantido sob cada narina do paciente, em separado, por 50 segundos, período durante o qual era repetida a solicitação para que ele o inalasse e o identificasse.

O teste olfatório foi realizado ao término do exame neurológico, e nos primeiro, segundo e terceiro dias pós-clipagem do aneurisma, obedecendo-se ao mesmo protocolo.

Os pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico foram operados pela pesquisadora e outro neurocirurgião, mantido constante ao longo de todo o estudo, seguindo o mesmo protocolo. Consistiu em abordagem microcirúrgica por via fronto-

temporal ou supraorbitária lateral, seguida de dissecação da fissura silviana para exposição dos vasos do polígono de Willis, sem utilização de retratores cerebrais.

Foi organizado banco de dados, com o programa EPI-INFO versão 7.1.2.0, do *Center for Disease Control and Prevention* e disponível no endereço eletrônico [<http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/7/>]. A análise de contingência foi realizada com os testes não paramétricos de Friedman pareado e de Wilcoxon pareado, assim como pelo teste exato de Fisher, todos realizados em nível de significância de 0,05, para testar a existência de associação entre comprometimento olfatório e localização do aneurisma. Para efeito de análise, aneurismas nas artérias comunicante posterior e oftálmica foram considerados na topografia da artéria carótida interna em virtude da localização anatômica desses vasos.

Em obediência à Resolução 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, o projeto de pesquisa foi registrado na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, do Hospital da Restauração, sob CAAE nº 09433412.7.0000.5198.

Devido à possibilidade de o paciente apresentar status neurológico rebaixado, foi assegurado a seu acompanhante o direito de retirar a autorização de participação no estudo, a qualquer tempo, sem prejuízo para a continuação do tratamento de que o paciente pudesse necessitar; o direito de sigilo pessoal e salvaguarda do nome ou de qualquer outra referência de identificação, quando da apresentação dos dados desta pesquisa verbalmente ou em publicação científica.

## **Resultados**

Dentre os 50 pacientes, houve predomínio do sexo feminino (41; 82,0%), bem como de pacientes com 15 pontos na escala de coma de Glasgow na avaliação inicial do nível de consciência (37; 74,0%). Avaliados pela escala WFNS, 36 (72,0%) pacientes apresentavam *status* neurológico com grau I, 13 (26,0%) com grau II e 1 (2,0%) com grau III. Considerada a escala de Hunt & Hess, em ordem de frequência, os pacientes estiveram distribuídos em grau 2 (44, 88,0%), grau 1 (4; 8,0%) e grau 3 (2; 4,0%). A hemorragia grave (Fisher III ou IV) foi mais frequente (33; 66,0%) que a leve ou moderada (Fisher I ou II).

Na avaliação inicial da função olfatória, segundo localização do aneurisma, constatou-se predomínio de normosmia quando o mesmo esteve localizado na artéria cerebral média ou na artéria carótida interna, em relação à artéria comunicante anterior. No entanto essas diferenças não foram significantes (Tabela 1).

**Tabela 1 – Distribuição da função olfatória segundo localização do aneurisma na avaliação inicial**

Localização do aneurisma	Avaliação da função olfatória					
	Normosmia		Osmia alterada		Total	
	n	%	n	%	n	%
ACM	11	64,7	6	35,3	17	100,0
ACoA	5	45,4	6	54,6	11	100,0
ACI	14	63,6	8	36,4	22	100,0

Legenda: ACM = Artéria cerebral média; ACoA = Artéria comunicante anterior; ACI = Artéria carótida interna  
 $p=0,441$ , comparando ACM à ACoA;  $p=1,000$  para ACM versus ACI;  $p=0,453$  para comparar ACoA à ACI – valores de  $p$  calculados pelo teste exato de Fisher

Na distribuição dos pacientes segundo características da hemorragia (localização do aneurisma e escala de Fisher) e avaliação da função olfatória, expressa na Tabela 2, ainda que as alterações de osmia tenham sido mais frequentes na presença de hemorragia grave (Fisher III ou IV), nos aneurismas em artéria cerebral média e comunicante anterior, naqueles em artéria carótida interna esse fato não se verificou. As comparações da avaliação da função olfatória segundo gravidade da hemorragia não mostraram diferenças significantes em qualquer das localizações aneurismáticas.

**Tabela 2– Distribuição da função olfatória segundo gravidade da hemorragia subaracnoidea e localização do aneurisma na avaliação inicial**

Localização do aneurisma	Escala de Fisher	Avaliação da função olfatória			
		Normosmia		Osmia alterada	
		n	%	n	%
ACM* (n=17; 34,0%)	Leve a moderada	5	45,5	-	-
	Grave	6	54,5	6	100,0
ACoA† (n=11; 22,0%)	Leve a moderada	1	20,0	1	16,7
	Grave	4	80,0	5	83,3
ACI‡ (n=22; 44,0%)	Leve a moderada	6	42,9	4	50,0
	Grave	8	57,1	4	50,0

Legenda: ACM = Artéria cerebral média; ACoA = Artéria comunicante anterior; ACI = Artéria carótida interna  
 $* p=0,102$  †  $p=1,000$  ‡  $p=1,000$  (valores de  $p$  pelo teste exato de Fisher)

Após a primeira avaliação olfatória, 15 (30,0%) pacientes foram descontinuados do estudo, por terem agravado o quadro clínico com rebaixamento do nível de consciência avaliado pela escala de coma de Glasgow antecedendo o procedimento cirúrgico; por terem apresentado evolução desfavorável no pós-operatório,

impossibilitando as demais avaliações olfatórias, ou ainda por terem solicitado alta. Dessa feita, o estudo foi concluído com 35 pacientes, dentre os 50 inicialmente incluídos.

Dentre os 35 pacientes, identificou-se predomínio do gênero feminino (28; 80,0%) e média de idade igual a  $46,9 \pm 1,7$  anos, com variação de 23 anos a 77 anos, cujo tempo médio entre os sintomas iniciais e a cirurgia igualou-se a  $16,41 \pm 2,18$  dias.

Quanto à gravidade da hemorragia subaracnoidea, a maioria dos pacientes (32; 91,4%) apresentava grau 2 e 3 (8,6%) foram classificados como grau 1 pela escala de Hunt & Hess. Quanto ao *status* neurológico avaliado pela escala da WFNS, houve predomínio do grau I (27; 77,1%) e 8 (22,9%) pacientes tinham grau II.

Empregando a escala de Fisher, as hemorragias subaracnoideas aneurismáticas, estiveram assim distribuídas quanto à pontuação de topografia e volume: 6 (17,1%) em grau I, 7 (20,0%) em grau II, 13 (37,2%) em grau III e 9 (25,7%) em grau IV. Para efeito de análise, identificaram-se 13 (37,2%) hemorragias de grau leve a moderado (grau I ou II) e 22 (62,8%) graves (grau III ou IV). Em relação ao procedimento terapêutico, os 35 (100,0%) pacientes foram submetidos à cirurgia tradicional.

As artérias acometidas foram, em ordem de frequência: artéria carótida interna (15; 42,8%), artéria cerebral média (13; 37,2%) e artéria comunicante anterior (7; 20,0%). Em relação à lateralização da abordagem cirúrgica, houve predomínio do hemisfério direito (18; 51,4%) sobre o esquerdo (10; 28,6%), uma vez que 7 (20,0%) artérias eram únicas. A abordagem cirúrgica foi à direita em 20 (57,1%) casos e à esquerda em 15 (42,9%).

Na Tabela 3, observam-se os resultados das avaliações olfatórias com predomínio de normosmia em aneurismas localizados nas artérias cerebral média e carótida interna, diferindo daqueles localizados na artéria comunicante anterior, nos quais as alterações de olfação foram mais frequentes (57,1%).

A evolução dos comprometimentos olfatórios diferiu segundo o sítio aneurismático. Dessa forma, no sítio de artéria cerebral média, os comprometimentos olfatórios iniciais se mantiveram ao terceiro dia pós-operatório. No sítio da artéria comunicante anterior, houve agravamento da função olfatória para anosmia em dois pacientes no primeiro dia pós-operatório, dos quais um teve recuperação parcial passando a perceber odores, mas de forma alterada, e outro se manteve anósmico.

O sítio da artéria carótida interna concentrou o maior número de casos (15; 42,8%), como também de variações mais frequentes da discriminação olfatória. Houve pacientes normosmicos à primeira avaliação que evoluíram negativamente, para osmia alterada (2; 13,3%), como também que mantiveram a olfação normal (6; 40,0%). Nesse grupo, na avaliação inicial, pacientes com osmia alterada (6; 40,0%) mantiveram o quadro (4; 26,6%), assim como 1 (6,7%) evoluiu para anosmia e outro (1; 6,7%) apresentou desorientação, no primeiro dia pós-operatório. É relevante observar esses dois pacientes, no terceiro dia pós-operatório, apresentavam osmia alterada.

**Tabela 3– Evolução da função olfatória segundo época da avaliação por localização do aneurisma**

Localização do aneurisma	Avaliação olfatória	Avaliações da função olfatória							
		Inicial		1º DPO		2º DPO		3º DPO	
		n	%	n	%	n	%	n	%
ACM (n=13; 37,2%)	Normosmia	9	69,2	8	61,5	9	69,2	9	69,2
	Osmia alterada	4	30,8	5	38,5	4	30,8	4	30,8
ACoA (n=7; 20,0%)	Normosmia	3	42,9	2	28,6	2	28,6	2	28,6
	Osmia alterada	4	57,1	3	42,9	4	57,1	4	57,1
	Anosmia	-	-	2	28,6	1	14,3	1	14,3
ACI * (n=15; 42,8%)	Normosmia	9	60,0	9	60,0	9	60,0	9	60,0
	Osmia alterada	6	40,0	4	26,6	6	40,0	6	40,0
	Anosmia	-	-	1	6,7	-	-	-	-

Legenda: DPO = dia de pós-operatório; ACM = Artéria cerebral média; ACoA = Artéria comunicante anterior; ACI = Artéria carótida interna \* - 1 (6,7%) paciente apresentou desorientação no 1º DPO

Na Tabela 4, está expressa a evolução da função olfatória, segundo localização aneurismática e intensidade da hemorragia avaliada pela escala de Fisher. Nas hemorragias de grau leve ou moderado (Fisher I ou II), foi observado: a) ausência de caso de anosmia em qualquer das avaliações; b) condição olfatória inicial mais frequentemente mantida ao terceiro dia pós-operatório, nos aneurismas localizados em artéria cerebral média e em artéria carótida interna.

Nas hemorragias graves (Fisher III ou IV), o comportamento olfatório foi distinto e marcado por maior frequência de agravamento da alteração olfatória ao terceiro dia pós-operatório, quando comparada à avaliação inicial. Nos aneurismas da artéria cerebral média, dentre nove pacientes, um evoluiu de normosmia a alteração da osmia e um, com alteração da osmia, nas avaliações inicial e ao primeiro dia pós-operatório, evoluiu para normosmia a partir do segundo dia pós-operatório.

Nos aneurismas de artéria comunicante anterior com hemorragia grave (Fisher III ou IV), dentre seis pacientes, dois agravaram o quadro olfatório, um evoluindo de normosmia para anosmia no primeiro dia pós-operatório, com melhora para osmia

alterada a partir do segundo dia pós-operatório, e outro, de osmia alterada para anosmia que se manteve ao terceiro dia pós-operatório.

Na localização em artéria carótida interna, os sete pacientes, diagnosticados com hemorragia grave (Fisher grau III ou IV), mais frequentemente alteraram a osmia da avaliação inicial (4; 57,2%), já que dois evoluíram de normosmia a osmia alterada, que se manteve ao terceiro dia pós-operatório, e outro, de osmia alterada a anosmia, no primeiro dia pós-operatório, recuperando parte da função olfatória a partir do segundo dia pós-operatório.

**Tabela 4– Evolução da função olfatória segundo grau de Fisher e época da avaliação por localização do aneurisma**

Localização do aneurisma	Escala de Fisher	Avaliação olfatória	Avaliações da função olfatória							
			Inicial		1º DPO		2º DPO		3º DPO	
			n	%	n	%	n	%	n	%
ACM (n=13; 37,2%)	Leve a moderado	Normosmia	4	100,0	4	100,0	4	100,0	4	100,0
	Grave	Normosmia	5	55,6	4	44,4	5	55,6	5	55,6
		Osmia alterada	4	44,4	5	55,6	4	44,4	4	44,4
ACoA (n=7; 20,0%)	Leve a moderado	Normosmia	1	100,0	-	-	-	-	-	-
		Osmia alterada	-	-	1	100,0	1	100,0	1	100,0
	Grave	Normosmia	3	50,0	2	33,3	2	33,3	2	33,3
		Osmia alterada	3	50,0	2	33,3	3	50,0	3	50,0
		Anosmia	-	-	2	33,3	1	16,7	1	16,7
ACI * (n=15; 42,8%)	Leve a moderado	Normosmia	4	50,0	6	75,0	6	75,0	6	75,0
		Osmia alterada	4	50,0	2	25,0	2	25,0	2	25,0
	Grave	Normosmia	5	71,4	3	42,8	3	42,8	3	42,8
		Osmia alterada	2	28,6	2	28,6	4	57,2	4	57,2
		Anosmia	-	-	1	14,3	-	-	-	-

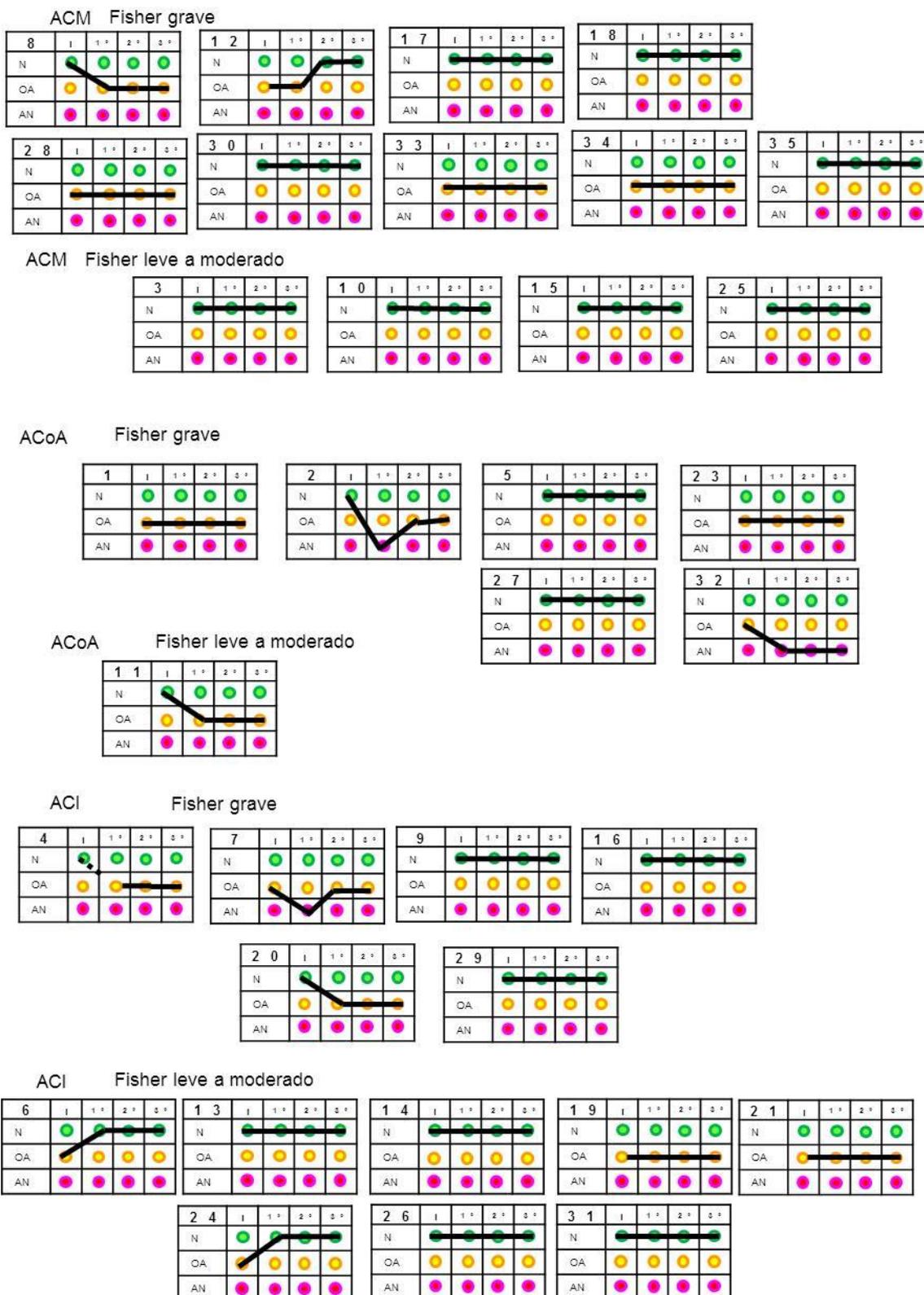
Legenda: DPO = dia de pós-operatório; ACM = Artéria cerebral média; ACoA = Artéria comunicante anterior; ACI = Artéria carótida interna \* - 1 (14,3%) paciente apresentou desorientação no 1º DPO

Ao final do terceiro dia pós-operatório, identificou-se que 15 dos 35 pacientes apresentavam osmia alterada ou anosmia, correspondendo a 42,8%, percentual variável segundo localização do aneurisma. Da comparação entre a avaliação olfatória realizada no terceiro dia pós-operatório e aquela do primeiro dia pós-operatório, houve diferença representada pela piora em quatro casos (Wilcoxon pareado = 1,841;  $p=0,066$ ). Essas comparações podem ser mais bem evidenciadas na Figura 1.

## Discussão

Este estudo demonstrou que pacientes com hemorragia subaracnóide a aneurismática podem ter prejuízo da olfação, relacionado à localização aneurismática e à intensidade da hemorragia, avaliada pela escala de Fisher.

**Figura 1 – Evolução da osmia de 35 pacientes segundo localização aneurismática e graduação da hemorragia subaracnoidea pela escala de Fisher**



Legenda: DPO = dia de pós-operatório; ACM = Artéria cerebral média; ACoA = Artéria comunicante anterior; ACI = Artéria carótida interna ----- Impossibilidade de avaliação por desorientação  
 N = normosmia OA = osmia alterada AN= anosmia

A comparação do percentual de pacientes, que ao terceiro dia apresentava disfunção olfatória, requer considerações metodológicas. As investigações da osmia, na maior parte dos estudos que tiveram essa alteração como variável, visavam avaliar técnica cirúrgica para abordagem de aneurisma em artéria comunicante anterior, devido à maior possibilidade de injúria do trato olfatório pela situação anatômica de proximidade<sup>7-9</sup>.

Outro aspecto metodológico é a forma de avaliação e de classificação da alteração olfatória, que se dividiu entre informação verbal do paciente e apresentação de bateria padronizada de número variável de odores apresentados para serem identificados. O terceiro aspecto relevante é a forma de classificação da alteração do olfato, ora graduada em anosmia e hiposmia, ora apenas por anosmia, sem o detalhamento de outros graus de prejuízo.

Neste estudo, optamos pela avaliação objetiva da alteração olfatória, assim como pela gradação dessa alteração em osmia alterada, diferenciando-a de anosmia. Maior detalhamento do prejuízo olfatório de pacientes com hemorragia subaracnoidea aneurismática pode contribuir para melhor compreensão desse fenômeno.

Essas considerações são fundamentais para avaliar a variabilidade de ocorrência de prejuízo da olfação após hemorragia subaracnoidea aneurismática. Nosso percentual de disfunção olfatória, porque apenas um de nossos pacientes desenvolveu anosmia, assemelhou-se ao percentual de 43,6% referido por Martin et al.<sup>9</sup> para investigação da associação dessas alterações em 39 pacientes com aneurisma de artéria comunicante anterior, avaliadas por teste olfatório seriado, composto por 40 odores. No entanto foi menor que o percentual de 53,8% constatado por De Vries et al.<sup>8</sup>, em um total de 13 pacientes, investigados por teste objetivo da função olfatória como sequela de hemorragia subaracnoidea.

Nosso percentual também diferiu dos 28% (IC 95%23-34%) referidos por Wermer et al.<sup>7</sup>, identificados por cinco entrevistas sequenciais a que foram submetidos 315 pacientes, para avaliação exclusivamente de anosmia pós-hemorragia subaracnoidea, independente do tipo de tratamento instituído e da localização do aneurisma, embora tenham sido apontados como fatores de risco aneurismas da artéria comunicante anterior e o tratamento cirúrgico.

Essa diversidade de métodos investigatórios é um indicativo da necessidade de pesquisas sobre o tema, já que a olfação ainda não é bem conhecida e o sistema de informação cerebral do olfato ainda é desafiador. Dessa forma, toda contribuição para o assunto é relevante<sup>21</sup>.

O prejuízo da olfação após hemorragia subaracnóidea aneurismática ainda é intrigante e diversas hipóteses têm buscado explicá-la. Parece haver consenso em relação à importância da topografia anatômica do trato olfatório<sup>7</sup>.

A maior porção do córtex cerebral envolvido no processamento da informação olfatória está situada nas superfícies basal e insular do cérebro, em contato íntimo com as cisternas sylviana e basal e seus componentes vasculares. A estria lateral olfatória, localizada lateralmente à substância perfurada anterior, é parte da porção superior da cisterna carotídea e se situa próxima à bifurcação da artéria carótida interna. O córtex piriforme, recobrando o uncus, forma o limite lateral das cisternas carotídea e crural, relacionando-se com a artéria carótida interna e seus ramos (artérias coroidal anterior e comunicante posterior)<sup>21</sup>.

O córtex olfatório, recobrando o recesso do límen, forma a parede posterior do segmento esfenoidal da cisterna silviana e se relaciona com o segmento M1 da artéria cerebral média e seus primeiros ramos. Recobrando o limen da ínsula e a região ventral insular, forma a parede medial do segmento opercular da cisterna silviana e se relaciona com a bifurcação da artéria cerebral média e seus ramos<sup>7</sup>.

Considerando essas relações anatômicas, é compreensível que essas regiões olfatórias estejam expostas a risco após hemorragia subaracnóidea e durante o procedimento terapêutico. Essa topografia anatômica justifica o porquê da ruptura de um aneurisma, principalmente da artéria comunicante anterior, causar maior prejuízo olfatório que outro na fossa posterior. Justifica ainda déficits olfatórios decorrentes da ruptura de aneurismas nos segmentos da carótida interna e cerebral média<sup>21</sup>.

Associada à localização anatômica, se admite que o comprometimento olfatório após hemorragia subaracnoidea deriva de uma cascata de eventos, da qual participam a isquemia, o vasoespasma, a ação lesiva dos produtos de degradação da hemoglobina e a própria inflamação. No entanto a interrelação desses fenômenos permanece especulativa<sup>8</sup>.

A literatura apoia a ideia de que a hipótese mais provável parece ser o aumento da pressão intracraniana em decorrência do sangramento e a redução do fluxo sanguíneo para a região olfatória, iniciando o processo de vasoespasma, que aumentaria a isquemia. Adicionalmente, o sangue extravasado pela ruptura do aneurisma pode exercer compressão sobre as estrias olfatórias e o bulbo, contribuindo para perturbar o trânsito de informação dos receptores olfativos para as estruturas corticais de reconhecimento<sup>8,9</sup>.

A esse fenômeno, se associa a degradação da molécula de hemoglobina por macrófagos e astrócitos, formando produtos oxidativos de bilirrubina, biliverdina e provavelmente do grupamento heme, que irritam a superfície do trato olfatório, podendo mesmo causar necrose<sup>22</sup>.

Essa cadeia de eventos pode explicar o motivo pelo qual, no primeiro dia pós-operatório, uma parcela dos pacientes de nosso estudo experimentou piora da função olfatória. Na medida em que ocorre o bloqueio do sangramento ativo, a cascata de eventos deletérios se reduz, o que pode permitir a melhora da função olfatória, como se observa neste estudo. No entanto se houver destruição do filo olfatório, mesmo que esteja restrita a algumas fibras, o processo de informação da olfação é perturbado e a alteração da osmia se instala, temporariamente ou permanentemente, na dependência da extensão da injúria, pelo baixo poder regenerativo das fibras nervosas do trato olfatório<sup>8</sup>. Todo esse contexto, entretanto, explica nossos resultados apenas parcialmente, dada a diversidade de evoluções que se observou.

## **Conclusão**

As alterações olfatórias relacionaram-se à localização do aneurisma, sendo mais frequentes nos aneurismas da artéria comunicante anterior. A escala de Fisher mostrou-se útil para prognosticar o agravamento dessas alterações após o procedimento cirúrgico.

Na presença de normosmia e escala de Fisher grau I ou II, os sangramentos em artéria cerebral média tiveram melhor prognóstico que em artéria comunicante anterior ou artéria carótida interna.

## Referências

1. Schiffman SS, Pearce TC. Fundamentals of Odor Sensing Introduction to Olfaction : Perception , Anatomy , Physiology , and Molecular Biology. Wheinheim: Springer-Verlag; 2003.
2. Sobol BS, Frenkiel S, Mouadeb D. Olfactory dysfunction: what's that smell? *Can. J. Diagnosis.* 2002;19(8):55–63.
3. Alleyne CH. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2010;74:1486–7.
4. Roos YB, Haan RJ, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000 Mar;68(3):337–41.
5. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales a systematic review. *Neurocrit. Care.* 2005;2:110–8.
6. 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 Aug;24(8):916–25.
7. Wermer MJH, Donswilk M, Greebe P, Verweij BH, Rinkel GJE, Fernández-Miranda JC, et al. Anosmia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2007;61(5):918–923.
8. De-Vries J, Menovsky T, Ingels K. Evaluation of olfactory nerve function after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and clip occlusion. *J. Neurosurg.* 2007;107(6):1126–9.
9. Martin GE, Junqué C, Juncadella M, Gabarrós A, Miquel MA de, Rubio F. Olfactory dysfunction after subarachnoid hemorrhage caused by ruptured aneurysms of the anterior communicating artery. Clinical article. *J. Neurosurg.* 2009 Nov;111(5):958–62.
10. Park J, Lee S-H, Kang D-H, Kim J-S. Olfactory dysfunction after ipsilateral and contralateral pterional approaches for cerebral aneurysms. *Neurosurgery.* 2009;65(4):727–32.
11. Moman MR, Verweij BH, Buwalda J, Rinkel GJE. Anosmia after endovascular and open surgical treatment of intracranial aneurysms. *J. Neurosurg.* 2009 Mar;110(3):482–6.
12. Auffarth B. Understanding smell-the olfactory stimulus problem. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013 Sep;37(8):1667–79.
13. Arion S, Krolak-Salmon P, Cotton F. L'hémorragie superficielle du névraxe, une entité probablement sous-estimée. *J. Neuroradiol.* 2011 Oct;38(4):223–31.

14. Kumar N. Superficial siderosis: associations and therapeutic implications. *Arch. Neurol.* 2007;64:491–6.
15. Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RS, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa. *Acta Cirúrgica Bras.* 2005;20(2):1–8.
16. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais.* Porto Alegre: Artmed; 2003.
17. Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. *Basic epidemiology.* 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2006.
18. Panacek EA, Thompson CB. Basics of research part 5: Sampling methods: Selecting your subjects. *Air Med. J.* 2007;26(2):75–8.
19. Oliveira AMP, Paiva WS, Figueiredo EG De, Oliveira HA, Teixeira MJ. Fisher revised scale for assessment of prognosis in patients with subarachnoid hemorrhage. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2011 Dec;69(6):910–3.
20. Silva-Néto R, Peres M, Valença M. Odorant substances that trigger headaches in migraine patients. *Cephalalgia* 2014 Jul 5;34(1):14–21.
21. Fernández-Miranda JC, Dumont AS, Kassell NF. Comments Anosmia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2007;61(5):923.
22. Wurster WL, Pyne-Geithman GJ, Peat IR, Clark JF. Bilirubin oxidation products (BOXes): synthesis, stability and chemical characteristics. *Acta Neurochir. (Wien).* 2008;104:43–50.



## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Essa pesquisa permitiu responder afirmativamente a suas perguntas condutoras, confirmar a hipótese enunciada e atender aos objetivos propostos. Comprovou-se que, após a hemorragia subaracnoidea, na avaliação inicial, 42,8% dos pacientes apresentaram osmia alterada. Nos aneurismas da artéria comunicante anterior, 57,1% já apresentavam déficit olfatório à admissão, enquanto que, em aneurismas nas outras artérias identificadas, representavam cerca de 30%.

Adicionalmente, se identificou que a alteração olfatória estava relacionada à intensidade da hemorragia subaracnoidea, avaliada pela escala de Fisher, assim como ao sítio do aneurisma. Observou-se que a disfunção olfatória foi mais frequente nas hemorragias mais graves, avaliadas pela escala de Fisher nos graus III ou IV.

Esse achado se constituiu em contribuição original desta tese, já que veio atender à recomendação feita por diversos autores ao alertarem da necessidade de aprofundar a investigação da alteração olfatória nas hemorragias subaracnoideas. O tema ainda é controverso, posto que, comparada à visão e à audição, a olfação ainda é pouco estudada, do que decorre terem sido enunciadas diversas hipóteses, na tentativa de oferecer melhor compreensão.

Esta tese permitiu comprovar algumas dessas hipóteses de estudiosos no assunto. Dentre essas confirmações, estiveram a constatação de que as avaliações pós-operatórias não mostraram prejuízo da olfação, em sua grande maioria, sobretudo nos pacientes normósmicos, que assim se mantiveram até o terceiro dia pós-operatório, como também que alterações olfatórias presentes na admissão tendem a se manter, indicando que a técnica cirúrgica deve merecer especial atenção do neurocirurgião, quando se tem por objetivo preservar a função olfatória do paciente.

Analogamente, se pôde comprovar a pertinência da recomendação de avaliar a hemorragia subaracnoidea pela escala de Fisher, dada a possibilidade de essa aferição contribuir para o prognóstico da função olfatória.

Nossos resultados apontaram para a necessidade de realizar estudos com seguimento longo, já que se têm evidências da possibilidade de recuperação da olfação, em decorrência da capacidade de reparação dos tecidos desse sistema sensorial.

Possivelmente, o fato de não terem sido usados retratores cerebrais durante os procedimentos cirúrgicos poderia justificar o não agravamento do quadro ósmico desses pacientes. Nossos achados reforçaram a relevância do cuidado no manuseio cirúrgico

com uso de material de microcirurgia adequado, de microscópio cirúrgico e da dissecação através das cisternas, evitando-se ao máximo a retração do tecido cerebral. Essas condutas podem também favorecer a ação reparadora da olfação e contribuir para com a qualidade de vida de nossos pacientes.

Essas constatações estão a convidar novos estudos em coorte, com seguimento maior que seis meses para que se possa melhor compreender o fenômeno e orientar o paciente após a alta, mantendo-o em segurança, já que as alterações olfatórias são fatores de risco e de comprometimento da qualidade de vida. Essas comprovações ainda se constituem especulações, até que nosso conhecimento se amplie e tenhamos respostas mais seguras.



## 7 REFERÊNCIAS

### Referências da Apresentação

ANDREWS, R. J.; SPIEGEL, P. K. Intracranial aneurysms. Age, sex, blood pressure and multiplicity in an unselected series of patients. **Journal of Neurosurgery**, v. 51, n. 1, p. 27–32, 1979.

AWASTHI, D. **Cerebral vasospasm: current thinking and future trends**. Louisiana: Louisiana State University Medical Center, 1997.

CROWLEY, R. W.; MEDEL, R.; KASSELL, N. F.; DUMONT, A. S. New insights into the causes and therapy of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 5-6, p. 254–260, 2008.

FOUNTAS, K. N.; TASIOU, A.; KAPSALAKI, E. Z.; et al. Serum and cerebrospinal fluid C-reactive protein levels as predictors of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article. **Neurosurgical Focus**, v. 26, n. 5, p. E22, 2009.

KASSELL, N. F.; KONGABLE, G. L.; TORNER, J. C.; ADAMS, H. P.; MAZUZ, H. Delay in referral of patients with ruptured aneurysms to neurosurgical attention. **Stroke**, v. 16, n. 4, p. 587–90, 1983.

MACDONALD, R. L.; STOODLEY, M.; WEIR, B. Intracranial aneurysms. **Neurosurgery Quartely**, v. 11, n. 3, p. 181–198, 2001.

RINNE, J.; HERNESNIEMI, J.; PURANEN, M.; SAARI, T. Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study. **Neurosurgery**, v. 35, n. 5, p. 803–808, 1994.

WERMER, M. J. H.; DONSWILK, M.; GREEBE, P.; et al. Anosmia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 61, n. 5, p. 918–923, 2007.

YOUMANS, J. R. **Neurological Surgery**. Philadelphia: Saunders, 1996.

### Referências de Métodos

BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTROM, T. **Basic epidemiology**. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2006.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E. H. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. Porto Alegre: Artmed, 2003.

HOCHMAN, B.; NAHAS, F. X.; OLIVEIRA FILHO, R. S.; FERREIRA, L. M. Desenhos de pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, n. 2, p. 1–8, 2005.

OLIVEIRA, A. M. P.; PAIVA, W. S.; FIGUEIREDO, E. G. DE; OLIVEIRA, H. A.; TEIXEIRA, M. J. Fisher revised scale for assessment of prognosis in patients with subarachnoid hemorrhage. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 69, n. 6, p. 910–3, 2011.

PANACEK, E. A.; THOMPSON, C. B. Basics of research part 5: Sampling methods: Selecting your subjects. **Air Medical Journal**, v. 26, n. 2, p. 75–78, 2007.

ROSEN, D. S.; MACDONALD, R. L. Subarachnoid hemorrhage grading scales. **Neurocritical Care**, v. 2, p. 110–118, 2005.

SERVIÇO DE ARQUIVAMENTO E ESTATÍSTICA. **Estatísticas do Serviço de Neurocirurgia**. Recife, 2013.

SILVA-NÉTO, R.; PERES, M.; VALENÇA, M. Odorant substances that trigger headaches in migraine patients. **Cephalalgia**, v. 34, n. 1, p. 14–21, 2014.

SOBOL, B. S.; FRENKIEL, S.; MOUADEB, D. Olfactory dysfunction: what's that smell? **The Canadian Journal of Diagnosis**, v. 19, n. 8, p. 55–63, 2002.



## APÊNDICES

**APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre Esclarecido**  
**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO**

Nome do Sr ou Srª \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Identidade: \_\_\_\_\_

Foi informado(a) detalhadamente sobre a pesquisa intitulada: **RELAÇÃO ENTRE DÉFICIT DA OLFACÇÃO E HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANTES E APÓS TRATAMENTO.**

- A. O paciente \_\_\_\_\_, ou seu Responsável, o Senhor (a) \_\_\_\_\_ declara que dá plena autorização à Médica Assistente, Neurocirurgiã, Drª. Maria de Fátima Leal Griz inscrita no CREMEPE sob o número 6215, para proceder aos exames de imagem e da função olfatória para diagnóstico de hemorragia subaracnoidea do qual tive diagnóstico, podendo a referida profissional valer-se do auxílio de outros profissionais de saúde.

Declara, outrossim, que a referida Médica, atendendo ao disposto nos Artigos 56 e 59 do Código de Ética e no Artigo 9 da Lei 8078 (abaixo transcritos) e após a apresentação de métodos alternativos, sugeriu a realização da função olfatória e dos exames de imagem, apresentando informações detalhadas sobre os procedimentos a serem adotados.

- B. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo a avaliação da função olfatória e dos exames de imagem.

Foi discutido com a Doutora Maria de Fátima Leal Griz a minha decisão de aceitar que o paciente que eu acompanho nesta Emergência seja submetido a esses procedimentos. Ficou claro para mim o propósito dos procedimentos a serem realizados, e que os exames de imagem fazem parte obrigatória do diagnóstico de hemorragia subaracnoidea. Concordo voluntariamente com o que será realizado e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que o paciente que eu acompanho possa ter adquirido ou ao meu atendimento neste Serviço.

- C. Declaro, ainda, que as informações foram prestadas de viva voz pela Médica, tendo sido perfeitamente entendidas e aceitas. Declaro, igualmente, estar ciente de que os procedimentos adotados não asseguram a garantia de cura e que a evolução da doença e o resultado do procedimento podem obrigar a Médica a modificar as condutas inicialmente propostas, sendo que, neste caso, fica a mesma autorizada, desde já, a tomar providências necessárias para tentar a solução dos problemas surgidos, segundo seu julgamento.

- D. Certifico que a Médica me informou sobre a natureza e características do procedimento proposto, bem como dos resultados esperados e de outras possíveis alternativas de diagnóstico para esta doença, como também os possíveis riscos conhecidos, complicações e benefícios esperados, relativos ao procedimento proposto e às formas alternativas de tratamento, incluindo o não tratamento.

- E. Declaro que a Médica me informou que terei garantido o sigilo que assegure minha privacidade e a do paciente que eu acompanho, quanto aos dados confidenciais envolvidos nessa pesquisa e em qualquer forma de divulgação, que venha a ser feita, agora e no futuro.
- F. Se eu tiver qualquer dúvida, que não tenha sido esclarecida pela Médica sobre questões relacionadas ao procedimento proposto, com implicações éticas relativas a imprudência, negligência ou imperícia, fui informado de que poderei entrar em contato com a Comissão de Ética Médica do Hospital da Restauração, onde o paciente que eu acompanho está internado.

Assinatura do Paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do Responsável: \_\_\_\_\_

Recife, Pernambuco Data: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura da Médica: \_\_\_\_\_

Endereço profissional: Hospital da Restauração – Avenida Agamenon Magalhães s/n - Derby

Telefone: (81) 3421-5427

Qualificação: Médica Neurocirurgiã

Endereço residencial: Estradas das Ubaias, 332 apto 302 – Casa Forte – Fone: (81) 3268-1216

Carteira de identidade: 1157551 / SSP / PE

### **Código de Ética Médica: É vedado ao médico:**

Art. 56: Desrespeitar o direito do paciente de decidir livremente sobre a execução de práticas diagnósticas ou terapêuticas, salvo em caso de iminente perigo de vida.

Art. 59: Deixar de informar ao paciente o diagnóstico, os riscos e objetivos do tratamento, salvo quanto a comunicação direta ao mesmo possa provocar-lhe dano, devendo, nesse caso, a comunicação ser feita ao seu responsável legal .

### **Código de Defesa do Consumidor: Lei 8078 de 11/09/90.**

Art. 6º: São direitos básicos do consumidor:

Inciso I: A proteção da vida, saúde e segurança contra os riscos provocados por práticas no fornecimento de produtos e serviços considerados perigosos ou nocivos.

Inciso III: A informação adequada e clara sobre os diferentes produtos e serviços, com especificação correta de quantidade, características, composição, qualidade e preço, bem como sobre os riscos que apresentem.

Art. 9º: O fornecedor de produtos e serviços potencialmente nocivos ou perigosos à saúde ou segurança deverá informar, de maneira ostensiva e adequada, a respeito de sua nocividade ou periculosidade, sem prejuízo da adoção de outras medidas cabíveis em cada caso concreto.

Art. 39º: É vedado ao fornecedor de produtos ou serviços:

Inciso IV: Prevaler-se da fraqueza ou ignorância do consumidor, tendo em vista sua idade, saúde, conhecimento ou condição social, para impingir-lhe seus produtos ou serviços.

Inciso VI: Executar serviços sem prévia elaboração de orçamento e autorização expressa do consumidor, ressalvadas as decorrentes de práticas anteriores entre as partes.

### **Cartilha dos Direitos dos Direitos do Paciente**

Com intuito de humanizar o relacionamento profissional de saúde/paciente, várias associações de pacientes portadores de patologias se reuniram e realizaram esta cartilha, como uma das tarefas do Fórum Permanente de Patologias Clínicas. Esta cartilha é um serviço ao exercício da cidadania.

#### **Direitos do Paciente**

1- O paciente tem o direito ao atendimento humano, atencioso e respeitoso, por parte de todos os profissionais de saúde. Tem direito a um local digno e adequado para o seu atendimento.

2- O paciente tem o direito a ser identificado pelo nome e sobrenome. Não deve ser chamado pelo nome da doença ou do agravo à saúde, ou ainda de forma genérica ou quaisquer outras formas impróprias, desrespeitosas ou preconceituosas.

3- O paciente tem o direito a receber do funcionário adequado, presente no local, auxílio imediato e oportuno para a melhoria de seu conforto e bem-estar.

4- O paciente tem o direito a identificar o profissional por crachá preenchido com o nome completo, função e cargo.

5- O paciente tem o direito a consultas marcadas, antecipadamente, de forma que o tempo de espera não ultrapasse a trinta (30) minutos.

6- O paciente tem o direito de exigir que todo o material utilizado seja rigorosamente esterilizado, ou descartável e manipulado segundo normas de higiene e prevenção.

7- O paciente tem o direito de receber explicações claras sobre o exame a que vai ser submetido e para qual finalidade irá ser coletado o material para exame de laboratório.

8- O paciente tem o direito a informações claras, simples e compreensivas, adaptadas à sua condição cultural, sobre as ações diagnosticadas e terapêuticas, o que pode decorrer delas, a duração do tratamento, a localização de sua patologia, se existe necessidade de anestesia, qual o instrumental a ser utilizado e quais regiões do corpo serão afetadas pelos procedimentos.

9- O paciente tem o direito a ser esclarecido se o tratamento ou o diagnóstico é experimental ou faz parte de pesquisa, e se os benefícios a serem obtidos são proporcionais aos riscos e se existe probabilidade de alteração das condições de dor, sofrimento e desenvolvimento da sua patologia.

10- O paciente tem o direito a consentir ou recusar a ser submetido à experimentação ou pesquisas. No caso de impossibilidade de expressar sua vontade, o consentimento deve ser dado por escrito por seus familiares ou responsáveis.

11- O paciente tem direito a consentir ou recusar procedimentos, diagnósticos ou terapêuticas a serem nele realizados e deve consentir de forma livre, voluntária e esclarecida com adequadas informações. Quando ocorrerem alterações significantes no estado de saúde inicial ou da causa pela qual consentimento foi dado, este deverá ser renovado.

12- O paciente tem direito de revogar o consentimento anterior, a qualquer instante, por decisão livre, consciente e esclarecida, sem que lhe sejam imputadas sanções morais e legais.

13- O paciente tem o direito de ter seu prontuário médico elaborado de forma legível e de consultá-lo a qualquer momento. Este prontuário deve conter o conjunto de documentos padronizados no histórico do paciente, princípio e evolução da doença, raciocínio clínico, exames, conduta terapêutica e demais relatórios e anotações clínicas.

14- O paciente tem o direito a ter seu diagnóstico e tratamento por escrito, identificado com o nome do profissional de saúde e seu registro no respectivo Conselho Profissional, de forma clara e legível.

15- O paciente tem direito de receber medicamentos básicos, e também medicamentos e equipamentos de alto custo, que mantenham a vida e a saúde.

16- O paciente tem o direito de receber os medicamentos acompanhados de bula impressa de forma compreensível e clara e com data de fabricação e prazo de validade.

17- O paciente tem o direito de receber as receitas com o nome genérico do medicamento (Lei do Genérico e não em código), datilografadas ou em letras de forma ou com caligrafia perfeitamente legível e com assinatura e carimbo contendo o número do registro respectivo Conselho Profissional.

18- O paciente tem o direito de conhecer a procedência e verificar antes de receber sangue ou hemoderivados para a transfusão, se o mesmo contém carimbo nas bolsas de sangue atestando as sorologias efetuadas e sua validade.

19- O paciente tem direito, no caso de estar inconsciente, de ter notado em seu prontuário, medicação, sangue ou hemoderivados, com dados sobre a origem, tipo e prazo de validade.

20- O paciente tem direito de saber com segurança e antecipadamente, através de testes ou exames, que não é diabético, portador de algum tipo de anemia, ou alérgico a determinados medicamentos (anestésicos, penicilina, sulfas, soro antitetânico, etc), antes de lhe serem administrados.

21- O paciente tem o direito a sua segurança e integridade física nos estabelecimentos de saúde, públicos ou privados.

22- O paciente tem o direito de ter acesso às contas detalhadas referentes às despesas de seu tratamento, exames, medicação, internação e outros procedimentos médicos (Portaria do Ministério da saúde nº 1286 de 26/10/93- art. 8º e nº 74, de 04/05/94).

23- O paciente tem o direito de não sofrer discriminação nos serviços de serviços de saúde por ser portador de qualquer tipo de patologia, principalmente no caso de ser portador de HIV/AIDS ou doenças infectocontagiosas.

24- O paciente tem o direito de ser resguardado de seus segredos, através da manutenção do sigilo profissional, desde que não acarrete riscos a terceiros ou à saúde pública. Os segredos do paciente correspondem a tudo aquilo que, mesmo desconhecido pelo próprio cliente, possa o profissional de saúde ter acesso e compreender através das informações obtidas no histórico do paciente, exame físico, exames laboratoriais e radiológicos.

25- O paciente tem o direito a manter sua privacidade para satisfazer suas necessidades fisiológicas, inclusive alimentação adequada, e higiênicas, quer quando atendido no leito, ou no ambiente onde está internado ou aguardando atendimento.

26- O paciente tem o direito a acompanhante, se desejar, tanto nas consultas, como nas internações. As visitas de amigos e parentes devem ser disciplinadas em horários compatíveis, desde que não comprometam as atividades médico/sanitárias. Em caso de parto, a parturiente poderá solicitar a presença do pai.

27- O paciente tem direito de exigir que a maternidade, além dos profissionais comumente necessários, mantenha a presença de um neonatologista, por ocasião do parto.

28- O paciente tem o direito de exigir que a maternidade realize o "teste do pezinho" para detectar a fenilcetonúria nos recém-nascidos.

29- O paciente tem o direito à indenização pecuniária no caso de qualquer complicação em suas condições de saúde motivadas por imprudência, negligência ou imperícia dos profissionais de saúde.

30- O paciente tem o direito à assistência adequada, mesmo em períodos festivos, feriados ou durante greves dos profissionais.

31- O paciente tem o direito de receber ou recusar assistência moral, psicológica, social e religiosa.

32- O paciente tem direito a uma morte digna e serena podendo optar ele próprio (desde que lúcido), a família ou responsável, por local ou acompanhamento e ainda se quer ou não o uso de tratamento dolorosos e extraordinários para prolongar a vida.

33- O paciente tem o direito à dignidade e respeito, mesmo após a morte. Os familiares ou responsáveis devem ser avisados imediatamente após o óbito.

34- O paciente tem o direito de não ter nenhum órgão retirado do seu corpo sem sua prévia aprovação.

35- O paciente tem o direito a órgão jurídico de direito específico da saúde, sem ônus e de fácil acesso.

36- O paciente tem o dever de zelar pela própria saúde. Deve ter sempre consigo seus documentos e levar para as consultas os exames, radiográficas e todo o material que auxilie o diagnóstico. Deve anotar todas as reações e dúvidas que surgirem durante o tratamento. O paciente tem o dever de participar do seu tratamento, promovendo assim para uma saúde melhor para todos.



**APÊNDICE C – Distribuição das características dos 15 pacientes com HSA aneurismática descontinuados do estudo**

Identificação	Gênero	Fisher dicotômico	Local do aneurisma	Hemisfério acometido	Osmia inicial	
1	38	Feminino	grau III ou IV (grave)	Artéria Comunicante Anterior	única	osmia alterada
2	39	Feminino	grau III ou IV (grave)	Artéria Carótida Interna	esquerdo	osmia alterada
3	40	Feminino	grau I ou II (leve a moderado)	Artéria Comunicante Anterior	única	normosmia
4	41	Masculino	grau III ou IV (grave)	Artéria Carótida Interna	direito	normosmia
5	42	Feminino	grau I ou II (leve a moderado)	Artéria Carótida Interna	direito	normosmia
6	43	Feminino	grau I ou II (leve a moderado)	Artéria Cerebral Média	esquerdo	normosmia
7	44	Feminino	grau III ou IV (grave)	Artéria Comunicante Anterior	única	osmia alterada
8	45	Feminino	grau III ou IV (grave)	Artéria Cerebral Média	direito	normosmia
9	46	Masculino	grau III ou IV (grave)	Artéria Carótida Interna	esquerdo	normosmia
10	47	Feminino	grau I ou II (leve a moderado)	Artéria Carótida Interna	esquerdo	normosmia
11	48	Feminino	grau III ou IV (grave)	Artéria Cerebral Média	esquerdo	osmia alterada
12	49	Feminino	grau III ou IV (grave)	Artéria Cerebral Média	direito	osmia alterada
13	50	Feminino	grau III ou IV (grave)	Artéria Comunicante Anterior	única	normosmia
14	51	Feminino	grau III ou IV (grave)	Artéria Carótida Interna	esquerdo	Normosmia
15	47	Feminino	grau III ou IV (grave)	Artéria Carótida Interna	esquerdo	osmia alterada

### APÊNDICE C – Distribuição das características dos 35 pacientes com HSA aneurismática

n	Iniciais	Sexo	Idade (anos)	Fisher dicotômico	Local do aneurisma	osmia inicial	osmia no 1º DPO	osmia no 2º DPO	osmia no 3º DPO
1	MJFG	Feminino	49	grau III ou IV (grave)	Artéria Comunicante Anterior	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada
2	LCMS	Masculino	42	grau III ou IV (grave)	Artéria Comunicante Anterior	normosmia	anosmia	osmia alterada	osmia alterada
3	MSCC	Feminino	39	grau I ou II (leve a moderado)	Artéria Cerebral Média	normosmia	normosmia	normosmia	normosmia
4	HSS	Feminino	64	grau III ou IV (grave)	Artéria Carótida Interna	normosmia	desorientação	osmia alterada	osmia alterada
5	JASS	Feminino	44	grau III ou IV (grave)	Artéria Comunicante Anterior	normosmia	normosmia	normosmia	normosmia
6	MSS	Feminino	39	grau I ou II (leve a moderado)	Artéria Carótida Interna	osmia alterada	normosmia	normosmia	normosmia
7	LCS	Feminino	51	grau III ou IV (grave)	Artéria Carótida Interna	osmia alterada	anosmia	osmia alterada	osmia alterada
8	MGRS	Feminino	48	grau III ou IV (grave)	Artéria Cerebral Média	normosmia	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada
9	ABCM	Feminino	58	grau III ou IV (grave)	Artéria Carótida Interna	normosmia	normosmia	normosmia	normosmia
10	DMF	Feminino	52	grau I ou II (leve a moderado)	Artéria Cerebral Média	normosmia	normosmia	normosmia	normosmia
11	EJO	Masculino	23	grau I ou II (leve a moderado)	Artéria Comunicante Anterior	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada
12	EMSM	Feminino	55	grau III ou IV (grave)	Artéria Cerebral Média	osmia alterada	osmia alterada	normosmia	normosmia
13	JA	Masculino	35	grau I ou II (leve a moderado)	Artéria Carótida Interna	normosmia	normosmia	normosmia	normosmia
14	MFSS	Feminino	44	grau I ou II (leve a moderado)	Artéria Carótida Interna	normosmia	normosmia	normosmia	normosmia
15	JTS	Feminino	54	grau I ou II (leve a moderado)	Artéria Cerebral Média	normosmia	normosmia	normosmia	normosmia
16	MFSB	Feminino	48	grau III ou IV (grave)	Artéria Carótida Interna	normosmia	normosmia	normosmia	normosmia
17	JBS	Feminino	32	grau III ou IV (grave)	Artéria Cerebral Média	normosmia	normosmia	normosmia	normosmia
18	RGS	Feminino	34	grau III ou IV (grave)	Artéria Cerebral Média	normosmia	normosmia	normosmia	normosmia
19	PMR	Masculino	50	grau I ou II (leve a moderado)	Artéria Carótida Interna	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada
20	JCB	Masculino	38	grau III ou IV (grave)	Artéria Carótida Interna	normosmia	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada
21	IRV	Feminino	57	grau I ou II (leve a moderado)	Artéria Carótida Interna	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada
22	MIAS	Feminino	42	grau III ou IV (grave)	Artéria Carótida Interna	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada
23	TSC	Feminino	62	grau III ou IV (grave)	Artéria Comunicante Anterior	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada
24	CT	Feminino	37	grau I ou II (leve a moderado)	Artéria Carótida Interna	osmia alterada	normosmia	normosmia	normosmia
25	VGC	Feminino	43	grau I ou II (leve a moderado)	Artéria Cerebral Média	normosmia	normosmia	normosmia	normosmia
26	SFC	Feminino	42	grau I ou II (leve a moderado)	Artéria Carótida Interna	normosmia	normosmia	normosmia	normosmia
27	DAS	Masculino	24	grau III ou IV (grave)	Artéria Comunicante Anterior	normosmia	normosmia	normosmia	normosmia
28	LS	Feminino	77	grau III ou IV (grave)	Artéria Cerebral Média	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada
29	JMS	Feminino	46	grau III ou IV (grave)	Artéria Carótida Interna	normosmia	normosmia	normosmia	normosmia
30	DVS	Feminino	51	grau III ou IV (grave)	Artéria Cerebral Média	normosmia	normosmia	normosmia	normosmia
31	JMS	Feminino	51	grau I ou II (leve a moderado)	Artéria Carótida Interna	normosmia	normosmia	normosmia	normosmia
32	ESN	Masculino	37	grau III ou IV (grave)	Artéria Comunicante Anterior	osmia alterada	anosmia	anosmia	anosmia
33	IMF	Feminino	57	grau III ou IV (grave)	Artéria Cerebral Média	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada
34	ACS	Feminino	56	grau III ou IV (grave)	Artéria Cerebral Média	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada	osmia alterada
35	MLS	Feminino	55	grau III ou IV (grave)	Artéria Cerebral Média	normosmia	normosmia	normosmia	normosmia



## **ANEXOS**

**ANEXO A – Aprovação da Pesquisa pelo Comitê de Ética  
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** RELAÇÃO ENTRE DÉFICIT DA OLFAÇÃO E HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA ANTES E APÓS TRATAMENTO

**Pesquisador:** Maria de Fátima Leal Griz

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 09433412.7.0000.5198

**Instituição Proponente:** Hospital da Restauração - PE

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 171.074

**Data da Relatoria:** 30/10/2012

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um projeto de Doutorado que irá investigar a relação entre processo inflamatório e vasoespasmto, a partir de alterações da proteína C reativa, em função de alterações fisiológicas nos pacientes com diagnóstico de hemorragia subaracnóide.

**Objetivo da Pesquisa:**

Determinar a frequência, impacto e o prognóstico da função olfatória de pacientes submetidos a tratamento de hemorragia subaracnoidea aneurismática

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os possíveis riscos da pesquisa foram controlados pela Pesquisadora, portanto, a pesquisa não demonstra maiores intercorrência para os pacientes da amostra. Os benefícios estão bem definidos no projeto

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa é de relevância.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

De acordo com as exigências

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto segue normas éticas e metodológicas adequadas, não havendo impedimento da sua realização

**Situação do Parecer:**

**Endereço:** Av. Agamenon Magalhães, s/nº 5º Andar

**Bairro:** Derby

**CEP:** 52.010-040

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)3181-5603

**Fax:** (81)3181-5603

**E-mail:** josimariosilva@terra.com.br

Aprovado

90

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RECIFE, 13 de Dezembro de 2012

---

**Assinador por: Josimário João da Silva (Coordenador)**

**Endereço:** Av. Agamenon Magalhães, s/nº 5º Andar

**Bairro:** Derby

**CEP:** 52.010-040

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)3181-5603

**Fax:** (81)3181-5603

**E-mail:** josimariosilva@terra.com.br

## ANEXO B - Escalas de Avaliação Neurológica

### Escala de Hunt & Hess

Classe 1 – assintomática ou leve dor de cabeça;

Classe 2 – moderada ou dor de cabeça severa, rigidez de nuca e sem déficit neurológico, além de nervos cranianos;

Classe 3 – leve alteração do estado mental (confusão, letargia), leve déficit neurológico focal;

Classe 4 – estupor e ou hemiparesia;

Classe 5 – comatoso e ou rigidez descerebrada.

### Escala WFNS

Classe 1 – ECG de 15 – *déficit* motor ausente;

Classe 2 – ECG de 13-14 – *déficit* motor presente;

Classe 3 – ECG de 7-12 – *déficit* motor ausente ou presente;

Classe 4 – ECG de 3-6 – *déficit* motor ausente ou presente.

### Escala de Fisher (CT scan aparente)

Grupo 1 – sangue não detectado;

Grupo 2 – deposição difusa de sangue no espaço subaracnóideo, sem coágulos e sem camadas de sangue superior a 1 mm;

Grupo 3 – localização de coágulos e ou camadas verticais de sangue com espessura igual ou superior a 1 mm;

Grupo 4 – deposição difusa ou não de sangue no espaço subaracnóideo, mas coágulos intracerebrais ou intraventriculares presentes.