

# A via de administração de nimodipino em desfechos da Hemorragia Subaracnóidea Aneurismática - Uma coorte retrospectiva

## *Nimodipine administration routes' role on Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage outcomes - A retrospective cohort study*

Gabriel Chiomento da Motta<sup>1</sup> (Orcid: 0009-0003-2640-9728), Vanelise Zortea<sup>1</sup> (Orcid: 0000-0002-9239-032X), Janaína Rodrigues Chagas Gonzatti<sup>2</sup> (Orcid: 0009-0007-9546-843X), Lidia Einsfeld<sup>1</sup> (Orcid: 0000-0002-5222-233X)

<sup>1</sup> Seção de Farmácia Clínica, Serviço de Farmácia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

<sup>2</sup> Seção de Gerenciamento e Logística de Medicamentos, Serviço de Farmácia. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Autor correspondente:

Lidia Einsfeld, Clinical Pharmacy Division, Pharmacy Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos Street, 2752. Room 935, A Block, CEP 90035-903 - Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail: l.einsfeld@gmail.com

Recebido em: 16/02/2024

Aceito para publicação em: 31/07/2024

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o papel da via de administração oral (VO) ou sonda nasoenteral (SNE) de Nimodipino no desfecho de vasoespasm (em 7 e 21 dias) em pacientes internados com hemorragia subaracnóidea aneurismática (HSA). **Métodos:** O estudo tem delineamento de coorte retrospectiva, com dados coletados em um hospital universitário de alta complexidade de Porto Alegre. O período analisado foi entre janeiro de 2019 e janeiro de 2023. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de HSA e que realizaram, no mínimo, 7 dias de tratamento com nimodipino internados. **Resultados:** Um total de 121 pacientes foram incluídos no estudo, divididos entre: 59 pacientes que utilizaram o medicamento VO e 62 que utilizaram via SNE. Foi identificado um aumento no risco ajustado por Regressão de apresentar vasoespasm associado a administração via SNE em 7 dias (RR=2,35; IC 95%: 1,01 - 5,46) e em 21 dias (RR=2,40; IC 95%: 1,05 - 5,46). **Conclusões:** Esse é primeiro estudo dessa natureza, no contexto brasileiro ou latinoamericano, em que se comprova com dados de desfechos clínicos o impacto da via de administração de nimodipino no desfecho de vasoespasm em pacientes com HSA. Os achados sugerem que o uso de Nimodipino via SNE nestes pacientes pode estar associado a um maior risco do desfecho de vasoespasm, tanto em 7 como em 21 dias de tratamento. Logo, os resultados podem ser considerados na prática clínica da HSA e na condução de estudos mais aprofundados sobre o tema, que relacionem níveis séricos do fármaco e os desfechos.

**Palavras-chave:** Hemorragia subaracnóidea; Nimodipina; Vias de Administração de Medicamentos; Nutrição enteral; Vasoespasm Intracraniano

### ABSTRACT

**Aim of the study:** To evaluate the role Nimodipine administration route (oral or feeding tube) in the outcome of vasospasm (at 7 and 21 days) in patients hospitalized with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH). **Methods:** The study has a retrospective cohort design, with data collected in a tertiary teaching hospital in Porto Alegre, Brazil. The period analyzed was between January 2019 and January 2023. Patients over 18 years old, diagnosed with SAH and who underwent at least 7 days of hospitalized nimodipine treatment were included. **Results:** A total of 121 patients were included: 59 received nimodipine orally and 62 via nasogastric tube. Nimodipine nasogastric tube use was related to an increase in the regression-adjusted risk of vasospasm in 7 days (RR=2.35; 95% CI: 1.01 - 5.46) and in 21 days (RR=2.40; 95% CI: 1.05 - 5.46). **Conclusions:** This is the first study in the Brazilian (or even Latin American) context, in which the impact of the nasogastric route of administration of nimodipine on the outcomes of vasospasm in patients with SAH. The findings suggest that the use of Nimodipine via nasogastric tube in these patients may be associated with an increased risk of vasospasm outcome, both at 7 and 21 days of treatment. Therefore, the results should be considered in clinical practice for SAH and demonstrate the need for further studies to correlate pharmacokinetics and clinical outcomes.

**Keywords:** Subarachnoid hemorrhage; Nimodipine; Drug Administration Routes; Enteral nutrition; Vasospasm, Intracranial

## Introdução

A Hemorragia Subaracnóidea Aneurismática (HSA) é uma condição clínica definida pelo preenchimento do espaço subaracnóideo por sangue, causado pelo rompimento de um aneurisma no cérebro. Uma doença que tem como curso natural a ocorrência de vasoconstrição no Sistema Nervoso Central, também denominado vasoespasmos, e que pode levar à isquemia cerebral.<sup>1,2</sup> De acordo com uma revisão sistemática recente a HSA é relativamente rara, com uma incidência mundial de 6,1 casos/100.000 indivíduos, mas é potencialmente fatal.<sup>3</sup>

O único tratamento de profilaxia para vasoespasmos, é o uso do fármaco Nimodipino, além de cuidados neurocríticos.<sup>4</sup> Um bloqueador de canais de cálcio, o nimodipino exerce sua ação farmacológica especificamente em receptores do tipo L, que estão abundantemente presentes nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos cerebrais. Ao inibir seletivamente esses canais, o nimodipino promove uma vasodilatação seletiva nas artérias cerebrais, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral e a oxigenação do tecido nervoso. Esse mecanismo de ação específico torna o nimodipino um agente terapêutico eficaz em condições neurovasculares, reduzindo a incidência de eventos como vasoespasmos, isquemia cerebral e óbitos.<sup>2,4</sup>

Há relatos na literatura de absorção reduzida deste fármaco quando utilizado via sonda nasoesférica (SNE).<sup>5,6</sup> Esses achados têm plausibilidade biológica, visto que o medicamento é produzido somente na forma de comprimido e a maceração dessa forma farmacêutica pode causar alterações farmacocinéticas significativas clinicamente.<sup>7</sup>

Em revisão sistemática recente, Geraldini e colaboradores<sup>9</sup> compararam a efetividade da via enteral em comparação à via endovenosa na utilização de Nimodipino em HSA. Nos dez estudos analisados no trabalho, as duas vias demonstraram serem similares nos desfechos clínicos (incidência de vasoespasmos e isquemia cerebral tardia). Entretanto, a mesma revisão também concluiu, por incluir estudos da década de 80 (7 dos 10 estudos), que seus resultados são limitados em função de tamanhos amostrais, o avanço dos protocolos clínicos ao longo do tempo, bem como definições de desfechos que também evoluíram.<sup>9</sup>

Os estudos de Kronvall e colaboradores (um ensaio clínico randomizado, sem cegamento e 106 pacientes)<sup>10</sup> e Soppi e colaboradores (um ensaio clínico randomizado, também sem cegamento, e de 171 pacientes)<sup>11</sup> compararam o uso de nimodipino entre as vias enteral e intravenosa. Enquanto o estudo de Soppi detalha o preparo da suspensão para administração via sonda nasoesférica (SNE) em pacientes incapazes de tomar medicamentos oralmente, Kronvall menciona apenas que pacientes com essa limitação receberam nimodipino via SNE. Ambos os estudos não especificam quantos pacientes em cada grupo enteral receberam o medicamento via oral ou SNE, o que seria relevante para avaliar possíveis diferenças entre essas vias de administração.

Após busca pela associação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “Nimodipino” e “Vasoespasmos Intracranianos” nas plataformas PubMed, Scielo e Portal de Periódicos da CAPES, é possível afirmar que não há no Brasil ou América Latina estudos que associam um maior risco de vasoespasmos em pacientes com HSA que utilizam nimodipino via sonda, a partir da maceração e derivação do comprimido. O que é ainda mais relevante, quando considerado que o Brasil conta apenas com esta formulação para comercialização e administração aos pacientes.<sup>8</sup>

Logo, é fundamental avaliar os desfechos clínicos em pacientes com hemorragia subaracnóidea em uso de nimodipino via sonda nasoesférica, de forma comparativa com a via oral. Sendo assim, o objetivo do presente estudo é avaliar o papel da via de administração oral e sonda nasoesférica de Nimodipino no desfecho de vasoespasmos (em 7 e 21 dias) em pacientes internados com hemorragia subaracnóidea aneurismática (HSA) de um centro de alta complexidade do sul do Brasil.

## Métodos

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva, com dados coletados em um hospital universitário de atenção terciária no sul do Brasil com 860 leitos, sendo 55 leitos de terapia intensiva para adultos e mais 33 leitos intensivos para população pediátrica e neonatal. Os dados foram coletados retrospectivamente do primeiro dia de janeiro de 2019 até o último dia de janeiro de 2023. Foram incluídos dados de

pacientes com diagnóstico de HSA, maiores de 18 anos, com tempo de internação mínimo de 7 dias e em uso de nimodipino. Foram excluídos do estudo dados de pacientes com diagnóstico de hemorragia subaracnóidea não aneurismática (por trauma, malformação arteriovenosa, distúrbios hemorrágicos, etc.).

## Coleta de dados

O rastreamento dos indivíduos elegíveis ao estudo foi realizado através de extração de “query”, a partir do banco de dados do prontuário eletrônico do hospital desta pesquisa. Os dados dos pacientes foram anonimizados no momento da geração do banco de dados aos pesquisadores. A partir da seleção dos pacientes que atenderam os critérios de inclusão, foram coletadas as variáveis: Prescrição de milrinona; Realização do procedimento clipagem de aneurisma; Realização do procedimento craniectomia descompressiva; Laudo de tomografia computadorizada de crânio; Laudo de angiotomografia arterial de crânio; Laudo de Ecodoppler transcraniano; Período em dias de internação hospitalar; Período em dias de internação no Centro de Terapia Intensiva; Dieta prescrita; Anamnese; História médica prévia (especificamente quanto a etilismo, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus); Lista de CIDs de paciente na internação; idade e sexo.

O desfecho analisado foi a incidência de vasoespasm (diagnóstico através de exames de imagem: angiotomografia computadorizada ou “doppler” transcraniano).

Quanto ao número de dias de uso de nimodipino e a classificação de qual a via de administração foi utilizada, considerando que os desfechos foram avaliados nos períodos de 7 e 21 dias e que houve troca na forma de administração do medicamento ao longo de um mesmo tratamento para alguns pacientes, os mesmos foram categorizados entre grupo de nimodipino via oral ou via sonda nasoenteral conforme o critério de maior tempo de tratamento com uma via específica. Ou seja, se um paciente utilizou o nimodipino via sonda nasoenteral por 4 dias e a via oral por 3 dias, dentro do período de 7 dias de tratamento, ele foi classificado como grupo com uso do medicamento via SNE, enquanto que se um pa-

ciente que utilizou 11 dias de tratamento via oral e 10 dias de tratamento via SNE, ele foi classificado como grupo de via oral quanto aos 21 dias.

## Análise estatística

O cálculo amostral evidenciou necessidade de no mínimo 98 sujeitos de pesquisa (29 no grupo via sonda e 69 no grupo via oral), para testar potencial diferença estatística entre os percentuais de vasoespasm nos grupos via sonda e via oral, baseando-se nos resultados de estudo prévio com metodologia semelhante.<sup>6,12</sup>

A análise estatística incluiu análise das frequências, das médias e dos respectivos desvios-padrão para variáveis quantitativas, com teste *t* de Student entre os grupos comparados. Já as variáveis nominais foram apresentadas em porcentagem comparando os grupos através do teste qui-quadrado. Quanto à incidência do desfecho de vasoespasm foi realizada uma análise de Regressão de Poisson calculando o risco relativo, corrigindo os resultados quanto às características da condição clínica estudada. O parâmetro de risco relativo foi escolhido por ser o mais adequado para o tipo de estudo (coorte retrospectiva) e o teste foi escolhido por ser capaz de considerar o efeito de mais de um fator simultaneamente impactando nos desfechos.

Prévio à Regressão, foi realizada análise bivariada do desfecho vasoespasm quanto às variáveis do estudo (hipertensão, diabetes, obesidade, sexo, idade, procedimento de craniectomia descompressiva, clipagem de aneurisma, via de administração do medicamento, tabagismo e etilismo), através da Regressão de Poisson simples ou caso a caso. Após a análise bivariada, foram incluídos em um modelo de Regressão preliminar apenas as variáveis que atingiram uma significância estatística de 10% (valores de  $p \leq 0,10$ ) com a intenção de selecionar variáveis com mais impacto no desfecho de vasoespasm para construir o modelo de Regressão multivariado. As variáveis que não alcançaram valores de *p* superiores a 0,05 foram retiradas no modelo final, alcançando modelo final com 2 variáveis.

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), na versão 29.0.1.

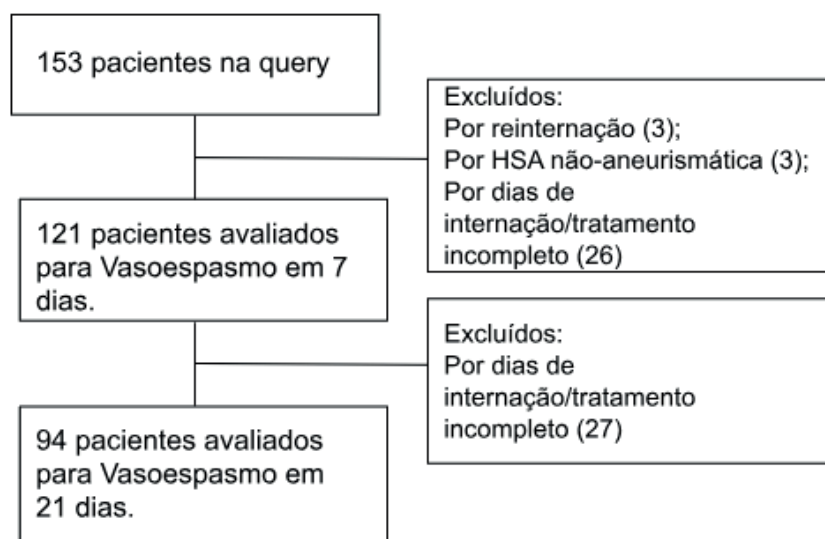
## Aspectos éticos

O trabalho foi submetido ao Comitê de ética em pesquisa da instituição em que foi realizado e recebeu aprovação sob o número CAAE: 66395822.7.0000.5327 (parecer de aprovação 6.011.960) cumprindo os requisitos necessários para sua execução.

## Resultados

O *screening* de pacientes elegíveis somou 153 indivíduos, com a inclusão de 121 sujeitos de pesquisa (Figura 1) atingindo o tamanho amostral calculado para a metodologia proposta. As características basais dos pacientes incluídos no estudo encontram-se descritas na Tabela 1.

**Figura 1.** Fluxograma de seleção da amostra



**Tabela 1.** Características de pacientes com HSA em uso de nimodipimo (via oral ou via SNE) em um Hospital de Atenção Terciária de Jan/2019 à Jan/2023.

	VO (n=59)	SNE (n=62)	Valor de p
Idade <sup>a</sup>	54 ± 10	59 ± 11	0,03
Feminino, Sexo <sup>b</sup>	42 (71,2%)	49 (79,0%)	0,32
Dias de internação <sup>a</sup>	19 ± 9	30 ± 21	<0,01
Dias em Centro de Terapia Intensiva <sup>a</sup>	11 ± 10	26 ± 28	<0,01
Procedimento de craniectomia descompressiva <sup>b</sup>	0 (0%)	8 (12,9%)	<0,01
Procedimento de clipagem de aneurisma <sup>b</sup>	20 (33,8%)	19 (30,6%)	0,34
Uso de fármaco milrinona <sup>b</sup>	5 (8,5%)	15 (24,2%)	0,02
Hipertensão prévia <sup>b</sup>	19 (32,2%)	21 (33,8%)	0,85
Diabetes <sup>b</sup>	3 (5%)	2 (3%)	0,61
Tabagismo <sup>b</sup>	-	-	0,15
Não tabagista	46 (77,9%)	54 (87,1%)	-
Tabagista ativo	10 (16,9%)	8 (12,9%)	-
Ex-tabagista	3 (5%)	0 (0%)	-
Etilista <sup>b</sup>	-	-	0,62
Não etilista	55 (93,2%)	57 (91,9%)	-
Etilista	4 (6,8%)	4 (6,5%)	-
Ex-etilista	0 (0%)	1 (1,6%)	-
Obesidade <sup>b</sup>	1 (1,6%)	3 (4,8%)	0,33

Legenda: a - variáveis quantitativas apresentadas com média e respectivo desvio padrão; b - variáveis nominais apresentadas em número absoluto e percentual (n, %). HSA: Hemorragia Subaracnóidea Aneurismática; VO: Via oral; SNE: Sonda nasointestinal.

A Tabela 2 apresenta a incidência do desfecho de vasoespasmo nos grupos do estudo, que demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que receberam nimodipino via sonda nasoespinal e via oral, tanto em 7 dias, como em 21 dias.

A Regressão de Poisson multivariada permitiu exclusão das variáveis que não alcançaram efeito significativo para a incidência de vasoespasmo em 7 dias: diabetes, idade, sexo, craniectomia descompressiva, uso de milrinona, tabagismo, etilismo e obesidade. As variáveis clipagem de aneurisma e histórico de hipertensão prévia foram correlacionadas ao desfecho de vasoespasmo, bem como a própria via de administração do medicamento. Os resultados demonstraram que mesmo com a parametrização (considerando outros fatores com impacto na incidência de vasoespasmo), a via de administra-

ção esteve associada, de forma estatisticamente significativa, com o desfecho vasoespasmo, conforme os resultados apresentados na tabela 3.

Na Regressão multivariada para os dados coletados aos 21 dias, as variáveis que alcançaram significância estatística para inclusão no modelo final foram: o sexo do paciente, e clipagem de aneurisma, e a via de administração do medicamento. Novamente, mesmo com a parametrização numa tentativa de corrigir possíveis fatores que impactam na incidência de vasoespasmo, a via de administração do medicamento continuou apresentando significância estatística (Tabela 4).

Durante o período do estudo 26 pacientes com HSA foram a óbito (do total de 121 pacientes analisados), resultando em uma mortalidade intra-hospitalar do grupo estudado de 21,5%.

**Tabela 2.** Incidência de Vasoespasmo em 7 e 21 dias após início do uso de nimodipino dos pacientes com HSA.

	Administração por Via Oral	Administração via SNE	Valor de p
7 dias após início de Nimodipino	Total pela Via Oral (n=59)	Total pela Via Sonda (n=62)	
Presença de Vasoespasmo (n;%)	6 (10,2%)	15 (24,2%)	0,04
21 dias após início de Nimodipino	Total pela Via Oral: (n=47)	Total pela Via Sonda (n=47)	-
Presença de Vasoespasmo (n;%)	6 (12,8%)	16 (34%)	0,02

HSA: Hemorragia Subaracnóidea Aneurismática; SNE: Sonda Nasoespinal.

**Tabela 3.** Resultado da Regressão de Poisson para desfecho de vasoespasmo comparado com a via de administração de nimodipino em 7 dias de tratamento.

	Risco relativo	Intervalo de confiança (95%)	Valor de p
Uso de nimodipino via SNE	2,35	1,01 - 5,46	0,05
Clipagem de aneurisma	2,80	1,34 - 5,86	<0,01
Hipertensão prévia	2,45	1,18 - 5,08	0,02

SNE: Sonda Nasoespinal

**Tabela 4.** Resultado da Regressão de Poisson para desfecho de vasoespasmo comparado com a via de administração em 21 dias de tratamento.

	Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor de p
Uso de nimodipino via SNE	2,40	1,05 - 5,46	0,04
Clipagem de aneurisma	2,01	0,983 - 4,11	0,06
Sexo (Feminino)	5,46	0,840 - 5,48	0,08

SNE: Sonda Nasoespinal

## Discussão

Este é o primeiro estudo, no contexto brasileiro e mesmo latinoamericano, a analisar o impacto da via de administração de nimodipino em desfechos clínicos de pacientes pós HSA, em países onde a via endovenosa não está disponível para administração deste medicamento. Neste estudo, a administração de nimodipino via sonda nasointestinal esteve associada, de forma estatisticamente significativa, com o risco aumentado de desenvolver o desfecho estudado: o vasoespasm. A associação se mantém, mesmo com a correção de efeito multivariada da Regressão de Poisson, que levou em consideração todas as características coletadas da amostra já previamente mencionadas.

A amostra estudada apresentou uma média de idade acima de 50 anos e majoritariamente feminina, algo que corrobora com os achados mais recentes.<sup>1,3</sup> A maioria das características dos pacientes arrolados em cada grupo (SNE e VO) alcançaram similaridade, conforme os valores de *p* descritos na Tabela 1. Logo, os grupos estudados apresentam características basais semelhantes entre si para estas características, esperadas em pacientes com HSA.

Entretanto, houve alguns fatores que apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos (SNE e VO). Estas características são: idade, dias de internação, dias de internação em leito de terapia intensiva, procedimento de craniectomia descompressiva e o uso de milrinona. Ainda, o procedimento de craniectomia descompressiva foi realizado apenas em pacientes do grupo que utilizou o medicamento via SNE, algo que aponta para maior gravidade do quadro de pacientes do subgrupo.

O aumento do risco relativo de desenvolvimento de vasoespasm nos pacientes tratados com nimodipino via SNE pode ser explicado pela presença de fatores previamente identificados na caracterização da amostra, como o fato de que apenas os pacientes que receberam o bloqueador do canal de cálcio via sonda foram submetidos à craniectomia descompressiva, o que é um indicador de pior prognóstico e maior gravidade para hemorragia subaracnóidea. Entretanto, também não é possível excluir a influência da absorção variável do medicamento, quando comparamos o seu uso via sonda nasointestinal e via

oral.<sup>5,6,7</sup> Isso pode ser constatado, pois os dados observados nas tabelas 3 e 4 passaram por correção de outros fatores avaliados no estudo com a Regressão de Poisson e também porque o uso adequado do Nimodipino é comprovado como capaz de reduzir a incidência de vasoespasm.<sup>2</sup> Além disso, o maior risco de desenvolvimento de vasoespasm em pacientes que utilizam nimodipino via sonda nasointestinal já foi relatada em estudo realizado no Canadá.<sup>6</sup> A hipótese biológica por trás desse resultado é a absorção extremamente variável observada na administração de derivações de comprimidos via sonda nasointestinal, com um estudo farmacocinético demonstrando pacientes com concentração sérica nula de nimodipino ou até o dobro do que outros indivíduos do mesmo grupo.<sup>5</sup>

Quanto à taxa de mortalidade intra-hospitalar encontrada (21,5%), se observa um valor similar àquela encontrada na literatura,<sup>13,14</sup> considerando que os dados citados são retirados de ensaios realizados em centros de referência para condições neurológicas, similares ao local do presente estudo.

## Limitações do estudo

O presente estudo apresenta algumas limitações, como a coleta retrospectiva de dados restrita aos registros prévios nos prontuários dos pacientes, o que é inerente à metodologia de estudos de coorte retrospectivos. Além disso, para melhor compreensão da correlação entre vias de administração e desfechos clínicos, é importante a aferição de parâmetros farmacocinéticos para melhor entendimento do comportamento do fármaco no organismo, o que não foi realizado no presente trabalho, mas que sinaliza a possibilidade de novos estudos para complementar os achados aqui encontrados.

## Conclusão

Os resultados deste trabalho demonstraram que, quando administrado pela via sonda nasointestinal, o nimodipino está associado a um maior risco relativo corrigido de pacientes com HSA apresentarem vasoespasm, tanto em 7 quanto 21 dias de tratamento.

Estes resultados trazem dados originais no contexto brasileiro, onde a apresentação farmacêutica

para administração endovenosa não se encontra disponível, diferente de outros países. Esta adaptação realizada na clínica diária aponta para necessidade de estudos farmacocinéticos relacionados a desfechos clínicos que possam qualificar a assistência ao paciente com Hemorragia Subaracnóidea Aneurismática.

#### Contribuições dos autores

GC: curadoria de dados, análise formal, investigação, metodologia, administração do projeto, visualização e redação, revisão e edição do rascunho original e da versão final do manuscrito; JRGC: curadoria de dados, análise formal, metodologia, revisão e edição do rascunho original e da versão final do manuscrito; VZ: conceituação, supervisão; revisão e edição do rascunho original e a versão final do manuscrito; LE: supervisão, metodologia, visualização, revisão e edição do rascunho original e da versão final do manuscrito.

#### Conflitos de interesse

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

#### Revisores responsáveis

Rand Randall Martins e Selma Rodrigues de Castilho.

## Referências

1. Rouanet C, Silva GS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019 Nov;77(11):806-814. doi: 10.1590/0004-282X20190112. PMID: 31826137. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/BBbWCmh9DV5dRBYrFpBHSNv/?format=pdf&lang=en>
2. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SH-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, Derdeyn CP, Du R, Hänggi D, Hetts SW, Ifejika NL, Johnson R, Keigher KM, Leslie-Mazwi TM, Lucke-Wold B, Rabinstein AA, Robicsek SA, Stapleton CJ, Suarez JI, Tjoumakaris SI, Welch BG. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023 Jul;54(7):e314-e370. doi: 10.1161/STR.0000000000000436. Epub 2023 May 22. Erratum in: *Stroke*. 2023 Dec;54(12):e516. PMID: 37212182.
3. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, Algra A. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019 May 1;76(5):588-597. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0006. PMID: 30659573; PMCID: PMC6515606.
4. Acheson, E. E. et al. Nimodipine: Drug information. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
5. Abboud T, Andresen H, Koeppen J, Czorlich P, Duehrsen L, Stenzig J, Westphal M, Regelsberger J. Serum levels of nimodipine in enteral and parenteral administration in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015 May;157(5):763-767. doi: 10.1007/s00701-015-2369-9. Epub 2015 Feb 21. PMID: 25701099. Acesso em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00701-015-2369-9>
6. Isse FA, Abdallah YEH, Mahmoud SH. The Impact of Nimodipine Administration through Feeding Tube on Outcomes in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23(1):100-108. doi: 10.18433/jpps30960. PMID: 32348716. Disponível em: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/30960>
7. Zhu LL, Zhou Q. Therapeutic concerns when oral medications are administered nasogastrically. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Aug;38(4):272-276. doi: 10.1111/jcpt.12041edit. Epub 2013 Apr 19. PMID: 23600913. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jcpt.12041edit>
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resultado de consulta de produtos - medicamentos [Internet]. Brasília (BR): ANVISA [Citado em: 12/11/2023]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=6907&situacaoRegistro=V>.
9. Geraldini F, De Cassai A, Diana P, Correale C, Boscolo A, Zampirolo S, Disarò L, Carere A, Cacco N, Navalesi P, Munari M. A Comparison Between Enteral and Intravenous Nimodipine

- in Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Neurocrit Care*. 2022 Jun;36(3):1071-1079. doi: 0.1007/s12028-022-01493-4. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35419702. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-022-01493-4>
10. Kronvall E, Undrén P, Romner B, Säveland H, Cronqvist M, Nilsson OG. Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration. *J Neurosurg*. 2009 Jan;110(1):58-63. doi: 10.3171/2008.7.JNS08178. PMID: 18847340. Disponível em: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/110/1/article-p58.xml>
  11. Soppi V, Karamanakos PN, Koivisto T, Kurki MI, Vanninen R, Jaaskelainen JE, Rinne J. A randomized outcome study of enteral versus intravenous nimodipine in 171 patients after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2012 Jul;78(1-2):101-109. doi: 10.1016/j.wneu.2011.09.030. Epub 2011 Nov 1. PMID: 22120252. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875011011090?via%3Dihub>
  12. Borges RB, Mancuso AC, Camey SA, Leotti VB, Hirakata VN, Azambuja GS, et al. Power and Sample Size for Health Researchers: a tool for calculating sample size and statistical power designed for health researchers. *Clin Biomed Res*. 2021;40(4):247-253. Doi: 10.22491/2357-9730.109542
  13. SVIN COVID-19 Global SAH Registry. Global impact of the COVID-19 pandemic on subarachnoid haemorrhage hospitalisations, aneurysm treatment and in-hospital mortality: 1-year follow-up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2022;93:1028-1038. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/93/10/1028.long>
  14. Korja M, Lehto H, Juvela S, and Kaprio J. (2016). Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology* 87 (11), 1118–1123. doi:10.1212/wnl.0000000000003091. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027805/>

