

## TERAPÊUTICAS SEM EVIDÊNCIAS DE BENEFÍCIOS NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

**Jefferson Gomes Fernandes**

Coordenador do Centro Neurovascular do Hospital Moinhos de Vento  
Diretor do Instituto de Educação e Pesquisa da  
Associação Hospitalar Moinhos de Vento  
Professor Titular da Faculdade de Medicina da PUCRS

**Alexandre Maulaz**

Neurologista do Centro Neurovascular do Hospital Moinhos de Vento  
Fellow em Doenças Cerebrovasculares, Université de Lausanne, Suíça.

As boas práticas clínicas dos cuidados aos pacientes com Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Ataque Isquêmico Transitório (AIT) recomendam a utilização de terapêuticas baseadas em evidências. A decisão da escolha terapêutica envolve três aspectos básicos: o conhecimento das evidências clínicas e epidemiológicas a partir de pesquisas sistemáticas, a proficiência profissional e a informação e decisão do paciente (1).

Este artigo apresentará algumas evidências de estratégias terapêuticas para o AVC, as quais não mostraram, até o momento, benefícios claros de seu uso nestes pacientes.

### DROGAS NEUROPROTETORAS

Nas últimas duas décadas, grande atenção tem sido direcionada à terapia neuroprotetora, entendida aqui como a ação de drogas que atuam no nível da cascata isquêmica, buscando impedir a morte neuronal. Estudos pré-clínicos iniciais demonstraram que numerosas drogas são eficazes para o tratamento da isquemia cerebral aguda em animais. Entretanto, os benefícios conseguidos no balcão do laboratório não foram ainda transcritos para a sala de emergência (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados de Ensaio Clínicos com Drogas Neuroprotetoras (adaptado de Wahlgren & Ahmed)(2)

Mecanismo de Ação	Drogas	Número de estudos clínicos	Resultados
Bloqueadores Canais Ca <sup>2+</sup>	Nimodipina Flunarizina Isradipina Nisardipina PY 108-068	15 2 (1 piloto) 2 (1 piloto, 1 interrompido) 1 (fase II) 1	Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo
Seqüestradores de radicais livres	Ebselen Tirilazad NXY-059	2, 1 em andamento 1 completo, 1 interrompido 1 fase II e 1 fase III em andamento	Negativo Negativo Bem tolerado
Agonistas GABA	Clometiazole Diazepam	2 1	Negativo
Antagonistas AMPA	YM 872 ZK 200775	2 1 fase II interrompido	Em andamento Negativo
Antagonista NMDA competitivo	Selfotel	2 fase III, 1 fase II	Interrompidos
Antagonista NMDA não-competitivo	Aptiganel Dextrorfan Magnésio	1 fase III 1 fase II 2 fases II, 2 fases III	Interrompido Negativo Seguro. Em andamento
Antagonistas glicina	Eliprodil	1 fase III abandonado	Não publicado
Fatores de crescimento	Fator de crescimento do fibroblasto	1 fase III abandonado	Alta mortalidade
Inibidor da adesão leucocitária	Enlimomab Hu23F2G	1 fase III abandonado 1 fase III abandonado	?efeitos colaterais Negativo
Precursor da fosfatidilcolina	Citicolina	1 fase II, 3 fases III	Mistos
Bloqueador canais Na <sup>+</sup>	Fosfenitoina	1 fase III	Negativo
Abridor canais K <sup>+</sup>	BMS 204352	1 estudo	Negativo
Mecanismo incerto	Piracetam	1 fase III	Negativo
Antagonista opióide	Nalmefene	1 fase II, 1 fase III	Negativo
Múltiplos locais de ação	Lubeluzole	4 fases III	Negativo

Em face de estes resultados, criou-se um ceticismo em relação ao futuro da neuroproteção. As explicações para estes fracassos são várias; entre elas: uma discrepância nas medidas prognósticas (volume do infarto histológico nos estudos experimentais versus função neurológica nos ensaios clínicos); condições pré-morbidas diferentes (animais jovens saudáveis versus pacientes com múltiplas doenças crônicas); e janelas terapêuticas diferentes (alguns agentes neuroprotetores foram administrados antes ou até 2 horas da isquemia provocada versus uma janela de 6 horas ou mais na maioria dos ensaios clínicos).

Muitos ensaios clínicos com resultados não significativos tiveram um número pequeno de pacientes, deixando a incerteza de que um tratamento efetivo possa ter sido subestimado. Desta forma, são necessárias novas abordagens e novos conceitos no delineamento de estudos clínicos para avaliação de drogas neuroprotetoras na isquemia cerebral aguda.

Uma opção seria a utilização de substâncias neuroprotetoras em pacientes que recebam terapia trombolítica nas primeiras 3 horas após a instalação dos sintomas (1,2). Prática comum em centros de referência para a assistência de pacientes com AVC agudo, a trombólise, aumentando a perfusão da área de penumbra, permitiria maior penetração do neuroprotetor na região isquêmica (2). Ao mesmo tempo, a administração de um agente neuroprotetor pode estender a ação do trombolítico.

Esta possibilidade está sendo utilizada no ensaio clínico em andamento, inclusive no Brasil, denominado SAINT II (Stroke Acute Ischemic NXY-059 Treatment), de fase II/III para avaliar a eficácia de uma nova substância neuroprotetora nas primeiras 6 horas da isquemia cerebral, quando o uso ou não da trombólise é uma das informações necessárias na hora da randomização. O NXY-059 é um agente seqüestrador de radicais livres e sua segurança já foi testado em um estudo clínico prévio (3).

Outro estudo fase II/III associado à trombólise, cujo início está previsto para dezembro de 2005, é o ALIAS (Albumin in Acute Stroke). Os autores pretendem determinar se o uso de albumina humana 2 g/kg em até 5 horas da instalação dos sintomas tem algum efeito citoprotetor. Acredita-se que a albumina possa ter um efeito antioxidante benéfico na microcirculação e que, por meio da movimentação dos ácidos graxos, facilite a recomposição da membrana plasmática. Este tratamento mostrou-se seguro e sugeriu uma tendência a um melhor prognóstico, principalmente nos pacientes trombolisados (4).

O uso hiperagudo do sulfato de magnésio está sendo pesquisado no estudo FAST-MAG (Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium Phase III trial) (5). O destaque deste ensaio clínico é o seu uso pré-hospitalar por paramédicos, antes mesmo da confirmação do diagnóstico de AVC isquêmico.

A hipotermia, como mecanismo de proteção cerebral em modelos animais de isquemia cerebral, já foi bem documentada. Um estudo

randomizado caso-controle multicêntrico demonstrou que pacientes com encefalopatia hipóxico-isquêmica submetidos à hipotermia (33° C) tiveram menor mortalidade e melhor prognóstico que seus controles normotérmicos (6). Entretanto, efeitos colaterais inerentes ao tratamento (tremores, aumento do risco infecção, arritmias cardíacas, sangramento digestivo) ou sua complexibilidade, como a hipotermia endovascular, têm limitado o seu uso em grandes ensaios clínicos. Em um estudo piloto randomizado com hipotermia endovascular (33° C), foi demonstrado que as lesões na difusão da ressonância magnética tiveram menor crescimento quando comparadas com os seus controles, embora o prognóstico clínico tenha sido similar em ambos os grupos (7). Um estudo multicêntrico fase II (CHILI – Controlled Hypothermia in Large Infarction) com resfriamento externo (35° C) está em andamento para avaliar a segurança e a eficácia deste método (8).

A expectativa de encontrar um tratamento neuroprotetor efetivo é menor hoje do que há 10 anos. Entretanto, não é adequado desistir de todos os esforços no estágio atual. Parece existir uma chance razoável de sucesso a partir do aprendizado com os equívocos anteriores, mesmo que o efeito real da neuroproteção seja mais modesto que o previamente esperado.

Talvez esta chance esteja ocorrendo com o neuroprotetor citicolina, utilizado via oral, nas primeiras 24 horas do AVC, cujos estudos foram avaliados em uma meta-análise que utilizou os dados primários de quatro ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (9). O desfecho escolhido foi a recuperação neurológica em 90 dias. De um total de 1372 pacientes, 25% do grupo tratado teve bom prognóstico, enquanto o grupo placebo teve 20% (razão de chances 1,33; IC 95% 1,10-1,62; p=0,0034). Esta meta-análise sugere a possibilidade de benefício desta medicação. Entretanto, é prudente aguardar-se a condução de um ensaio clínico maior antes de recomendar o uso rotineiro de tal medicação.

## SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL PRECOZE

Desnutrição é um problema freqüente em pacientes hospitalizados, especialmente em idosos, a população de maior risco para o AVC. O estado nutricional está associado a uma maior letalidade e a um pior prognóstico seis meses após a isquemia cerebral (10).

Os pacientes com AVC agudo devem receber dieta o mais precocemente possível. Para os indivíduos desnutridos ou que desenvolvam deterioração do estado nutricional durante a hospitalização, é necessário suporte nutricional.

O FOOD (Feed Or Ordinary Diet.) foi um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado e controlado onde se procurou estabelecer se uma suplementação dietética oral melhoraria o prognóstico de pacientes com AVC isquêmico 6 meses após o início dos sintomas através da escala de Rankin modificada (11). O resultado neutro deste estudo não reforça o uso rotineiro de suplemento dietético para todos os pacientes com AVC isquêmico.

Outras indagações do estudo FOOD foram sobre a alimentação de pacientes com disfagia. Comparou-se a colocação precoce de sonda nasoenteral versus a colocação tardia. Além disto, pacientes disfágicos foram alocados para receber dieta pela sonda nasoenteral ou por sonda colocada por gastrostomia percutânea(12). O desfecho primário de ambos foi mortalidade e prognóstico clínico em seis meses. Os resultados não mostraram uma diferença significativamente estatística entre as diferentes comparações. Entretanto, a colocação de gastrostomia percutânea mostrou tendência a um aumento da mortalidade e pior prognóstico em 6 meses.

## ASSOCIAÇÃO DE CLOPIDOGREL COM ACIDO ACETILSALICÍLICO

A monoterapia com clopidogrel teve suas indicações definidas para os pacientes com AVC isquêmico a partir dos resultados do estudo CAPRIE (13). O estudo MATCH (Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients with recent TIA or ischemic stroke) buscou determinar se a combinação de clopidogrel (75 mg/dia) mais o ácido acetilsalicílico (75 mg/dia) seria superior à monoterapia com clopidogrel na prevenção de eventos isquêmicos, em pacientes com AVC ou AIT recente e pelo menos um fator de risco vascular adicional (14). Foram avaliados 7599 pacientes de alto risco, acompanhados durante 18 meses. O desfecho primário estudado foi a incidência de um composto de AVC isquêmico, infarto

do miocárdio, morte vascular e rehospitalização para um evento isquêmico agudo. Entre os desfechos secundários estava qualquer hemorragia e hemorragia ameaçadora à vida.

Para os desfechos primários, observou-se uma redução não significativa (p=0,244) do risco relativo de novos eventos de 6,4% (-4,6 a 16,3), com uma redução do risco absoluto de 1% (-0,6 a 2,7), no grupo clopidogrel + ácido acetilsalicílico. Não houve diferenças significativas, também, nos desfechos secundários entre os dois grupos em estudo.

A adição do ácido acetilsalicílico ao clopidogrel resultou em complicações hemorrágicas significativamente maiores do que o grupo placebo mais clopidogrel. Tanto sangramentos com risco de vida (incluindo as hemorragias intracranianas sintomáticas) como sangramentos maiores e menores foram mais freqüentes no grupo que recebeu o ácido acetilsalicílico. Entretanto, não houve aumento de hemorragias fatais e a mortalidade foi a mesma entre os dois grupos.

O MATCH pode ser considerado como um estudo negativo para a associação de ácido acetilsalicílico ao clopidogrel na prevenção secundária do AVC. Além de não ter havido benefício de redução dos desfechos clínicos, foi identificado efeito deletério por aumento significativo de sangramentos. O número necessário para dano ("Number Needed to Harm") foi de 79 pacientes em 18 meses, ou de 118 em um ano (ou seja, um sangramento com risco de vida a cada 118 pacientes que receberam ácido acetilsalicílico associado ao clopidogrel). Desta forma, esta associação não deve ser utilizada de forma rotineira em pacientes com AVC ou AIT, reservando-a para eventuais situações específicas.

## ANTICOAGULAÇÃO NA FASE AGUDA DO AVC ISQUÊMICO

Apesar de não existirem evidências que suportem a eficácia do uso de anticoagulantes para a fase aguda do AVC isquêmico, conforme reforçam as diretrizes de 2005 da American Stroke Association (15) esta terapêutica ainda é usada com relativa freqüência.

A mais recente revisão da Cochrane Collaboration(16) analisou vinte e dois ensaios clínicos que incluíram um total de 23.547 pacientes, os quais testaram os seguintes anticoagulantes: heparina não-fractionada, heparinas de baixo peso molecular, heparinoides, anticoagulantes orais e inibidores da trombina. A conclusão foi de não haver evidências de que a terapia anticoagulante reduza as chances de morte ou de dependência ao final do seguimento.

Apesar de ter havido redução de nove AVC isquêmicos recorrentes para cada 1.000 pacientes tratados (RC = 0,76; IC 95% 0,65 a 0,88), houve um aumento similar de nove eventos hemorrágicos intracranianos sintomáticos para cada 1.000 pacientes tratados (RC = 2,52; CI 95% 1,92 a 3,30).

## ANTICOAGULAÇÃO NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DO AVC ISQUÊMICO

Até pouco tempo atrás era postulado que a anticoagulação seria mais efetiva do que o uso de antiagregantes plaquetários para a prevenção da recorrência do AVC isquêmico, apesar da falta de evidências neste sentido.

Recentemente, dois ensaios clínicos, que compararam o anticoagulante oral com a aspirina para a prevenção da recorrência de AVC isquêmico de presumível origem não cardioembólica, vieram reforçar a falta de suporte para aquele postulado. O WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study), que incluiu 2.206 pacientes e comparou a varfarina (RNI 1,4 – 2,8) com a aspirina (325 mg), identificou uma taxa de recorrência de AVC de 16,9%, em dois anos, não havendo diferenças estatísticas significativas entre os dois grupos (17). Não houve também diferença para a ocorrência de hemorragias maiores, mas o grupo que recebeu varfarina apresentou um número significativamente maior de hemorragias menores. Uma das críticas a este estudo foram os níveis inferiores de anticoagulação atingidos, mais baixos do que os preconizados para este tipo de paciente (RNI 2-3).

O estudo WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease) também comparou estas duas medicações atingindo, entretanto, um RNI entre 2 e 3 com a varfarina, e utilizando a aspirina na dose de 1.300 mg (18). Neste estudo, da mesma forma que no anterior, não foram observadas diferenças significativas entre os

dois grupos, com uma taxa de hemorragia significativamente maior no grupo que recebeu a varfarina.

A falta de evidências de um efeito da anticoagulação em reduzir o risco de recorrência em pacientes com AVC isquêmico de origem presumivelmente não cardioembólica também foi apontada em recente revisão da Cochrane sobre o tema (16). Ficou evidente o risco da anticoagulação nestes pacientes que causou 11 hemorragias intracranianas fatais adicionais e 25 hemorragias extracranianas maiores para cada 1.000 pacientes tratados, por ano.

## TROMBÓLISE INTRA-ARTERIAL

A terapia trombolítica intra-arterial na oclusão da porção proximal da artéria cerebral média, usando pro-uroquinase, demonstrou estar associada de maneira significativa a um melhor prognóstico no estudo randomizado PROACT II (*Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II*) (19). Este tratamento foi seguro e eficaz quando realizado em até 6 horas após a instalação dos sintomas. Entretanto, este trombolítico nunca foi disponibilizado após a publicação deste ensaio clínico. Algumas publicações sobre os outros trombolíticos (rt-PA e uroquinase) para trombolise intra-arterial mostraram resultados promissores. Contudo, estes artigos são séries de casos ou estudos não randomizados e não controlados ou somente com controle histórico. O tratamento intra-arterial da oclusão da artéria basilar, da artéria carótida comum ou interna é com frequência usado em alguns centros, mas nunca foram estabelecidas sua eficácia e segurança em estudos randomizados (20).

Hoje, nenhuma evidência disponível comprova a superioridade da trombolise intra-arterial sobre a endovenosa (15). O uso de trombolise intra-arterial como terapêutica estabelecida para a prática clínica não foi autorizada pelo FDA, nos Estados Unidos, ou pela EMEA, na União Européia. Desta forma, o tratamento dos candidatos à trombolise endovenosa não deve ser preterido pela terapia intra-arterial, exceto se este paciente estiver participando de um protocolo de pesquisa.

## ESTREPTOQUINASE ENDOVENOSA

Três grandes estudos randomizados foram conduzidos para avaliar a terapia com a estreptoquinase endovenosa na fase aguda da isquemia cerebral (21-23). Todos estes ensaios clínicos foram interrompidos precocemente pelos Comitês de Monitoramento e Segurança dos Dados devido a uma incidência significativa de hemorragia cerebral e do aumento na mortalidade do grupo tratado com a estreptoquinase. Desta forma, a estreptoquinase deixou de ser uma potencial opção terapêutica para o AVC.

Entre as críticas sobre os resultados negativos destes estudos, uma foi de que os estudos pilotos de segurança com a estreptoquinase conduzidos antes destes ensaios clínicos, não utilizaram doses escalonadas de estreptoquinase, tendo sido optado pela mesma dose do infarto agudo do miocárdio de (1.5 milhões U). Em contrapartida, realizaram-se estudos deste tipo para o rt-PA e a dose selecionada posteriormente em ensaios clínicos maiores foi aproximadamente 60-75% da dose utilizada para o infarto do miocárdio. Talvez doses menores da estreptoquinase pudessem ser seguras e eficazes, em especial se utilizadas nas primeiras três horas do início dos sintomas, e não em até seis horas, como ocorreu com os estudos citados.

## TRATAMENTO CIRÚRGICO DO AVC HEMORRÁGICO ESPONTÂNEO

O papel da terapia conservadora ou cirúrgica neste subtipo de AVC é ainda muito controverso. Para tentar comparar o manejo cirúrgico precoce (menos de 72 horas) das hemorragias supratentoriais não traumáticas versus tratamento conservador, foi idealizado o estudo randomizado prospectivo STICH (International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage) (24). Foram incluídos 1033 pacientes, sendo 503 no braço cirúrgico e 530 no braço clínico e o desfecho foi a pontuação obtida na escala prognóstica de Glasgow, seis meses após. O resultado final não mostrou diferença estatística significativa entre os grupos, embora o subgrupo com hematomas superficiais tenha apresentado tendência a um melhor prognóstico no grupo tratado com cirurgia.

Apesar destes resultados, não podemos concluir que a

drenagem de hematomas não deve ser indicada em todos os AVCs hemorrágicos espontâneos. Este estudo baseou-se no princípio da incerteza clínica, isto é, o paciente somente entrava na randomização se o neurocirurgião responsável estivesse em dúvida do benefício da cirurgia. O conhecimento dos critérios de elegibilidade deste estudo é extremamente importante, pois existem pacientes que podem ser beneficiados com a drenagem do hematoma.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sackett DL RW, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based Medicine. How to Practice & Teach. Churchill Livingstone, London 1997.
2. Wahlgren NG, Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies—the need for new approaches. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 Suppl 1:153-66.
3. Lees KR, Barer D, Ford GA, Hacke W, Kostulas V, Sharma AK, et al. Tolerability of NXY-059 at higher target concentrations in patients with acute stroke. *Stroke* 2003;34(2):482-7.
4. Ginsberg. Poster apresentado na International Stroke Conference, New Orleans, EUA. 2005.
5. Saver JL, Kidwell C, Eckstein M, Starkman S. Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: results of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) pilot trial. *Stroke* 2004;35(5):e106-8.
6. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346(8):549-56.
7. De Georgis MA, Krieger DW, Abou-Chebl A et al. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOLAD). *Neurology* 2004; 63:312-17.
8. Sung. Poster apresentado na International Stroke Conference, San Diego, EUA. 2004.
9. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33(12):2850-7.
10. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* 2003;34(6):1450-6.
11. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C. Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365(9461):755-63.
12. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365(9461):764-72.
13. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329-39.
14. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9431):331-7.
15. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2005;36(4):916-23.
16. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):CD000024.
17. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent

ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345(20):1444-51.

18. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352(13):1305-16.

19. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Jama* 1999;282(21):2003-11.

20. Hack W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Chamorro A, Lees K, et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16(4):311-37.

21. Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial—Italy (MAST-I) Group. *Lancet* 1995;346(8989):1509-14.

22. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC, Hankey GJ, McNeil JJ, et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. *Jama* 1996;276(12):961-6.

23. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial—Europe Study Group. *N Engl J Med* 1996;335(3):145-50.

24. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomized trial. *Lancet* 2005;365(9457):387-97.