

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICO: FOCO EM PESQUISA¹

Juçara Loli de Oliveira², Elisa Cristiana Winkelmann³, Rosane Porto Seleme⁴,
Ericson Kubrusly Gonçalves⁵, Eliane Roseli Winkelmann⁶

¹ Wang, Jian. Preclinical and clinical research on inflammation after intracerebral hemorrhage. *Progress in neurobiology*, v. 92, n. 4, p. 463-477, 2010.

² Departamento de Ciências Morfológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil.

³ Departamento de Ciências Morfológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil.

⁴ Departamento de Ciências Morfológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil.

⁵ Departamento de Ciências Morfológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil.

⁶ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, RS, Brasil.

Abstract

O acidente vascular cerebral hemorrágico ocorre pela ruptura de um vaso sanguíneo cerebral, caracterizado por alterações morfológicas e moleculares no tecido nervoso. A hemorragia intracerebral tem consêquências graves no tecido e funcionamento cerebral, causa significativa taxa de mortalidade e morbidade. Este trabalho, representa uma revisão de literatura, dos estudos pré-clínicos e consequências do acidente vascular cerebral hemorrágico.

Dois modelos de lesão hemorrágica intracerebral, são bem utilizados, para investigar alterações cerebrais e potencial terapêutico: injeção de collagense e de sangue no tecido cerebral de roedores. Estes refletem algumas condições clínicas em humanos, mas apresentam limitações.

Estudos experimentais, mostraram alterações patológicas no tecido nervoso, morte celular e mudanças da neuroplasticidade, que refletem a complexidade da fisiopatologia. Estudos pré-clínicos indicam avanços relacionados à identificação de componentes da neuroinflamação, incluindo microglia, astrócitos e linfócitos.

A localização e o tamanho da hemorragia, são fatores primários, determinantes nos resultados em modelos de roedores e em humanos.

Introdução

O acidente vascular hemorrágico ou hemorragia intracerebral (ICH) resulta da ruptura de vasos sanguíneos e extravasamento de sangue no tecido nervoso (Wang, J. 2010). Entre 15% a 20% dos acidentes vasculares cerebrais, ocorre em países ocidentais, e 20% a 30% em países asiáticos, com grande índice de mortalidade. Algumas populações como os negros e asiáticos, podem apresentar maior prevalência da enfermidade (Qureshi et al., 2009). Algumas áreas e estruturas

cerebrais, são mais vulneráveis ao acidente hemorrágico, núcleos da base, tronco encefálico, cerebelo e córtex. Proporciona lesões na substância branca e cinzenta, que levam ao aparecimento de síndrome clínicas como, hemiplegia contralateral, devido as alterações do trato corticoespinal e cortinuclear, hemidisinesia pela lesão das radiações talâmicas, hemianopia, pelos danos nos núcleos da base, e disfunções cognitivas relacionadas as alterações nos núcleos putâmen e caudado (Chuanyuan T. et al.,2017). A maioria dos casos, ocorre por causas primárias, determinadas por arterioesclerose hipertensiva e angiopatia amielóide, e como causas secundárias, mal formação dos vasos, neoplasia, distúrbios de coagulação (Mayer e Rincon, 2005). A incidência de fatalidade, é maior em pacientes, que são acometidos por acidente hemorrágico, em relação àqueles de acidente vascular isquêmico. Os pacientes que sobrevivem, geralmente apresentam alterações físicas e cognitivas, alguns podem recuperar a disfunção neurológica. O tratamento ocorre pelo controle dos fatores de risco, e o prognóstico depende da área afetada e da proporção do derrame de sangue, nível de consciência do paciente, edema cerebral e da idade do paciente.

As maiores causas de hemorragia intracerebral não traumática são envelhecimento, sexo masculino, fatores genéticos, tabagismo frequente, taxa elevada de colesterol, consumo excessivo de álcool e outras drogas. Outras enfermidades podem ser relacionadas: hipertensão, anomalias vasculares, tumores cerebrais, aneurisma arterial intracraniano, traumas cranianos, nascimento prematuro, mal formação arteriovenosa cerebral, trombose venosa intracraniana (Bai et al., 2020).

O acidente vascular hemorrágico associado à hipertensão, ainda é o mais comum, ao lado de efeitos das drogas anticoagulantes, que contribuem significativamente com à enfermidade. Tratamento efetivo, ainda permanece escasso, e as alternativas clínicas são cirurgias e medicação, sendo esta, a mais comum estratégia clínica. As estratégias terapêuticas consistem no controle de fatores de risco, como hipertensão e a redução das taxas de glicemia, favorecem a diminuição do hematoma.

O acidente vascular hemorrágico, promove danos cerebrais, através de vários mecanismos. Entre os mecanismos, a lesão mecânica do tecido, pode ser induzida pela expansão do hematoma, podendo reduzir o fluxo sanguíneo cerebral na região. A deformação da microvascularização, e o aumento da pressão intracraniana, contribuem para o edema e danos cerebrais secundários. A região perihematoma, pode se expandir, e iniciar necrose do tecido circunjacente. Uma cascata inflamatória e resposta imune, seguem no primeiro dia de hematoma, levando liberação de toxinas pelo extravasamento de sangue, as citocinas, quimiocinas, enzimas proteolíticas e leucócitos, que contribuem com neuroinflamação. A degeneração de hemácias, e a fragmentação de núcleos (debris), pode ser observada em 24h, após o evento hemorrágico cerebral. Entre dois e três dias de hematoma intracerebral, as hemácias iniciam liberação de hemoglobina, e hemosiderina é evidente em macrófagos (Xue et al., 2003). A neuroinflamação promove reação

da microglia, macrófagos e neutrófilos liberando espécies reativas de oxigênio (ros) resultando em danos nas células nervosas (Chang et al., 2020; Garcia, et al., 1994). Fatores como trombina são liberados do coágulo intracerebral, acentuando o dano celular, infiltração de neutrófilos, reação das células gliais, como ativação de astrócitos e microglia, são eventos observados, entre dois a três dias após o acidente hemorrágico (Gong et al., 2008). Danos celulares secundários podem ser determinados, pela ativação de leucócitos, liberação de proteases, citoxinas, espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico. A transição de enzimas proteolíticas do plasma, para dentro do parênquima cerebral, incluindo trombina, plasmina e fatores antiinflamatórios, podem promover reabsorção do coágulo e redução do edema, contribuindo para recuperação da substância branca e integridade funcional (Sheng et al., 2018; Tschoe et al., 2020).

Este artigo de revisão, foi elaborado com o objetivo, de descrever as pesquisas experimentais e avanços na fisiopatologia do acidente vascular cerebral hemorrágico.

Material e Métodos

Numerosas pesquisas em acidente vascular isquêmico, foram descritas e publicadas comparado aos estudos em acidente hemorrágico intracerebral. Para desenvolver novos tratamentos, é necessário pesquisas que descrevam os mecanismos do hematoma intracerebral e possibilitar avanços clínicos. Roedores, são o principal modelo utilizado na simulação de hemorragia intracerebral, realizadas através de injeção de sangue, e de colagenase no striatum. Em 1982, Ropper e colaboradores, foram os primeiros pesquisadores que utilizaram a técnica de injeção autóloga de sangue em roedores. Em geral os modelos, produzem um sólido hematoma, semelhante às condições clínicas observadas em pacientes, porém apresentam limitações. Os modelos experimentais necessitam de ajustes e novas técnicas para melhorar a validação dos resultados pré-clínicos e clínicos.

À escolha do tema descrito neste artigo, está relacionada ao Projeto de Pesquisa dos autores: Padronização do Modelo Experimental de Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico.

Este trabalho, foi elaborado a partir do acesso à base eletrônica de dados médicos, na the World Wide Web, PubMed, Scopus e Google Scholar, seguindo as palavras-chave: modelo animal; acidente vascular cerebral; lesão vascular; edema cerebral; disfunção cerebrovascular; hemorragia intracerebral. Foram selecionados, artigos científicos, de 1994 a 2020, publicados em revistas indexadas, com livre acesso e disponíveis para download em pdf. A consulta bibliográfica, não selecionou sumários, apenas textos completos.

Um total de 100 artigos, foram escolhidos em diferentes revistas (ver referências), mas 30 foram analisadas e citadas neste trabalho. As palavras-chave pesquisadas, apresentaram o PubMed como principal ferramenta, na quantidade de citações procuradas e disponíveis em pdf, como artigo

complete, indicando ser uma excelente Base de Dados.

Os artigos pesquisados, incluíram os seguintes critérios: artigos completos em inglês; artigos em pdf; publicações indexadas; modelo experimental de hemorragia intracebral por colagenáse; modelo experimental de hemorragia intracebral por injeção de sangue; modelos experimentais em roedores; acidente vascular cerebral humano; acidente vascular hemorrágico; hemorragia intracraniana; edema perihemorrágico; edema cerebral; neuroinflamação; neuroplasticidade (Tabela 1).

Critérios de exclusão: Artigos não publicados em inglês; abstracts; publicações não indexadas; boletins de pesquisa; artigos duplicados; modelos de hemorragia intracerebral de não roedores; hemorragia traumática; hemorragia externa; modelo de hemorragia intracraniana por trombina; modelo de hemorragia intracraniana balloon; modelos in vitro; modelos genéticos; modelos de acidente vascular isquêmico (Tabela 1).

Table 1. Critérios usados para analisar os artigos deste trabalho.

CRITÉRIOS de INCLUSÃO	CRITÉRIOS de EXCLUSÃO
Artigos completos em inglês	Artigos não publicados em inglês
Artigos em pdf	Abstracts
Publicações indexadas	Publicações não indexadas
Modelo colagenáse	Boletins de Pesquisa
Modelo injeção Sangue	Artigos duplicados
Modelos Roedores	Modelos não roedores
Acidente vascular cerebral humano	Hemorragia traumática
Acidente vascular hemorrágico	Hemorragia externa
Hemorragia intracraniana	Modelo induzido Trombina
Edema perihemorrágico	Modelo Balloon

Edema cerebral	Modelos in vitro
Neuroinflamação	Modelos genéticos
Neuroplasticidade	Modelos em isquemia cerebral

Resultados

Os efeitos da hemorragia intracerebral ocorre inicialmente pela expansão do hematoma em relação ao tecido nervoso (Manaenko et al., 2011). O hematoma leva ao aumento da pressão intracraniana, que pode ocasionar herniação transtentorial e depois segue, infiltração de células imunológicas no tecido nervoso, a partir dos componentes sanguíneos, ativação de microglia, e morte celular, por apoptose de neurônios e células da glia, em torno da região do hematoma, seguido por ruptura da barreira hematoencefálica e edema cerebral (Xue M., Del Bigio., 2003). Fujii e colaboradores (1998), mostrou que à expansão do hematoma ocorre em 14% dos pacientes, nas primeiras 24h após o insulto. Kazui et al, observou em 17% dos pacientes, aumento do hematoma nas primeiras 6h, e em 22% ocorreu dentro das 24h pós acidente vascular. Os estudos experimentais em roedores, são os mais utilizados, nas pesquisas para entendimento dos mecanismos patofisiológicos do acidente hemorrágico intracraniano, assim descreveremos modelos que representam similaridades ao insulto em humanos. Dois principais modelos animais, vem sendo utilizados para estudar as condições clínicas, do hematoma intracraniano: modelo de injeção de sangue e o modelo de colagenase. O modelo de injeção de sangue, introduz sangue de roedor doador ou do próprio animal no núcleo estriado mas não apresenta ruptura vascular, e o tamanho do hematoma, pode variar, conforme a agulha atravessa o corpo caloso para atingir a região. Wang et al., 2008, considerou algumas modificações neste modelo, descrevendo a injeção de sangue autólogo, na quantidade de 10ul, por duas vezes, seguidas no estriado de camundongos. Assim o modelo modificado, desenvolveu hematoma ipsilateral produzindo alterações da estrutura do tecido e déficits neurológicos.

O modelo de colagenase, injeta à enzima proteolítica no estriado promovendo quebra da barreira hematoencefálica e sangramento (Wang et al., 2008). Este procedimento resulta, em uma lesão cerebrovascular aguda, com desenvolvimento gradual do hematoma entre 4 a 5h. O sangramento estimulado pela collagenase, reproduz as condições de expansão observadas em humanos, dentro das primeiras, 6h pós ruptura do vaso, em 17% dos casos. Como desvantagens, deste modelo, o mesmo não apresenta uma patologia vascular principal, o sangramento é resultante da ruptura de vários vasos, enquanto em humanos, a ruptura de uma artéria profunda é a causa primária. Estes

modelos, são ferramentas úteis de estudo, mas novas propostas vem sendo publicadas como o modelo de indução de acidente vascular hemorrágico por hipertensão aguda (Lida et al., 2005; Wakisaka et al., 2010).

O acidente vascular hemorrágico, pode determinar, danos primários e secundários no cérebro. A expansão do hematoma e consequente, aumento da pressão intracraniana, são os efeitos os primários, e subsequente inflamação, representa efeito secundário.

Estudos clinicos em pacientes com acidente hemorrágico, apresentam um elevado número de leucócitos relacionados à lesão e aumento no fluido cerebrospinal. O aumento do número de leucócitos periféricos, constitui um indicador de piora no quadro (Leira et al., 2004). Em humanos, achados histopatológicos revelaram infiltração de neutrófilos dentro do hematoma, 2-4 dias após acidente hemorrágico, acúmulo de neutrófilos, entre 6 a 12 horas, foi encontrado dentro dos vasos sanguíneos em torno do hematoma. Em tecido nervoso pós morte, a infiltração de leucócitos na periferia da lesão, ocorre entre 5 a 8h decorrido o acidente vascular e desaparece em 72h. Um terceiro estudo, examinou a resposta inflamatória, e a morte de neurônios perihematoma, após craniotomia, revelando infiltração de leucócitos, neutrófilos e macrófagos entre 6 a 12h, indicando evidências do papel dos leucócitos na patogênese (Giaume et al., 2010).

Evidências indicam, que a microglia ativa, ocorre em acidente hemorrágico, contribuindo com danos secundários ao tecido nervoso (Wang, e Doré, 2007b; Wang e Tsirka, 2005a). Poucos estudos, referentes a interação dos astrócitos, na patologia vascular hemorrágica, são descritos na literature. Em um trabalho, descrevem reatividade destas células, encontradas pós acidente vascular em cérebros humanos submetidos a necrópsia. Estudos pré-clínicos descrevem que astrócitos, após acidente hemorrágico, apresentam reatividade como também a microglia, e aumentam a produção de proteína ácida glial (GFAP), reação denominada gliose reativa. Este evento, pode inibir a recuperação axonal em lesões cerebrais. Wang e Dore, 2008; e Wang et al., 2008, observaram robusta reação de astrócitos, na periferia da hemorragia cerebral. Em modelos experimentais, de injeção de sangue (Tejima et al, 2007), e collagenase, astrócitos foram relacionados ao processo inflamatório, pois expressaram mediadores como metaloproteinases, proteína envolvida na neuroinflamação.

Discussão

O acidente vascular hemorrágico, afeta dois milhões de pessoas por ano, em todo mundo. Constitui uma enfermidade muito grave, e com poucas alternativas de tratamento, necessitando de novas pesquisas e considerações sobre a enfermidade. Os acidentes vasculares, são a segunda enfermidade, que causa deficiências notificadas nos últimos 5 anos, segundo dados- Global Burden

of Disease (Gorelick, 2019). No acidente hemorrágico intracerebral, o sangue se deposita no parênquima e pode se estender aos ventrículos e componentes do sangue como, hemoglobina, trombina, plasmina, leucócitos, plasma e fibrina podem aparecer no tecido nervoso (Tao, et al., 2017; Keep, et al. 2014). Em consequência se desenvolve uma resposta inflamatória e morte celular, que envolve ativação de enzimas, liberação de citocinas, migração de leucócitos promovendo alterações funcionais e ao mesmo tempo reparação (Bai, et al., 2020). Em torno 40% dos pacientes, tem óbito dentro dos primeiros 30 dias e os que sobrevivem apresentam danos irreversíveis dependendo da localização do derrame sanguíneo (Wilson et al., 2015). O mais comum déficit neurológico é a hemiplegia e a anestesia, como também disfagia, problemas cognitivos, dormência, formigamento e dor são comuns. Pode também, apresentar perda do equilíbrio, alterações na deglutição, respiração e visão (Raison et al., 2008).

A literatura, ainda apresenta carência, de pesquisas relacionadas ao acidente hemorrágico em comparação ao isquêmico. Existe poucos tratamentos efetivos tanto para aumentar a sobrevivência, como para melhorar a qualidade de vida do paciente. Assim para indicar novas terapias, é necessário estudos em modelos animais, que reproduzam condições clínicas semelhantes ao encontrado em humanos. Estudos pré-clínicos, tem sido desenvolvidos em várias espécies, mas roedores são os mais utilizados para reproduzir as condições patológicas e clínicas do acidente vascular hemorrágico.

A inflamação é desencadeada pela ativação de mediadores e acúmulo de células inflamatórias (Tschoe et al., 2020), dentro da área de derrame. Segue com infiltração de componentes sanguíneos, como glóbulos vermelhos, leucócitos, macrófagos, proteínas plasmáticas no sítio da lesão. A resposta inflamatória, envolve a liberação de mediadores inflamatórios, ativação de proteases, microglia, astrócitos e ao mesmo tempo reparação do tecido (Wang, e Doré, 2007b; Wang e Tsirka, 2005a). As células inflamatórias, incluem macrófagos, leucócitos, mastócitos, microglia residente e astrócitos. Pesquisadores, descrevem que as células da microglia, reagem após dano cerebral, mantendo sobrevivência e função dos neurônios (Van Rossum e Hanisch, 2004).

À infiltração de leucócitos, causa danos secundários no tecido nervoso, estudos pré-clínicos demonstram em cortes histológicos, a infiltração destas células em torno do hematoma (Wang, e Doré, 2007ab). Neutrófilos um subtipo de leucócito, podem promover danos pela liberação espécies reativas de oxigênio, proteases pró-inflamatórias, e modulação na permeabilidade da barreira hematoencefálica (Joice et al., 2009). Após acidente hemorrágico, a microglia reativa, aparece com morfologia esférica ou amebóide, processos espessos e curtos, com corpos celulares acima de 7µm de diâmetro e intensamente imunoreativa (Wang et al., 2008). Embora a microglia reativa, tem efeito de limpar a área do hematoma, e remover debris, também, estão relacionadas com expressão e liberação de fatores tóxicos como citocinas, quimiocinas, proteases,

prostaglandinas e metabólitos ((Wang, e Doré, 2007ab; Wang e Tsirka, 2005a).

Em cérebro humano astrócitos, são as células da glia, que apresentam morfologia de estrelas e geralmente, estão em maior número que os neurônios. Astrócitos são células vitais, para as funções cerebrais normais. Astrócitos em associação com a sinalização de cálcio, estão sendo descritos por desencadear a liberação de gliotransmissores como glutamate, TNF α , ATP, que podem modular a excitabilidade neuronal, transmissão sináptica e plasticidade (Giaume, et al.,2010). São células que reagem as condições neuropatológicas, modificando sua forma e funcionalidade. O padrão de reação dos astrócitos, em acidente vascular isquêmico, apresenta-se bem descrito na literatura em comparação ao acidente hemorrágico, que ainda necessita de mais pesquisas pré clínicas e clínicas.

Conclusões

Os estudos experimentais, propostos permitem, compreender à resposta inflamatória desencadeada no acidente vascular hemorrágico cerebral, mas novos modelos cirúrgicos, de simulação de lesão vascular hemorrágica, são necessários na avaliação histopatológica e funcional para viabilizar novos tratamentos clínicos.

Palavras-chave: modelo animal; edema cerebral; disfunção cerebrovascular; hemorragia intracerebral.

Referências Bibliográficas

Bai, Qian; Xue, Mengzhou; Yong, V. Wee. Microglia and macrophage phenotypes in intracerebral haemorrhage injury: therapeutic opportunities. **Brain**, v. 143, n. 5, p. 1297-1314, 2020.

Chang C-F, Massey J, Oshero A. Bexarotene enhances macrophage erythrophagocytosis and hematoma clearance in experimental intracerebral hemorrhage. **Stroke**, 51:612–8, 2020.

Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. **Stroke**, 29:1160–1166, 1998[PubMed: 9626289]

Garcia JH, Ho KL, Caccamo DV. Intracerebral hemorrhage: pathology of selected topics. In: Kase CS, Caplan LR. **Intracerebral hemorrhage**. Boston: Butterworth-Heinemann, 45–72, 1994.

Giaume C, Koulakoff A, Roux L, Holcman D, Rouach N. Astroglial networks: a step further in neuroglial and gliovascular interactions. **Nat Rev Neurosci**, 11:87–99, 2010. [PubMed: 20087359]

Gong Y, Xi G, Wan S, *et al*. Effects of aging on complement activation and neutrophil infiltration

after intracerebral hemorrhage. **Acta Neurochir Suppl**, 105:67–70, 2008.

Gorelick PB. The global burden of stroke: persistent and disabling. **Lancet Neurology**, 18:417–8, 2019.

Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence time course. **Stroke**, 27:1783–1787, 1996 [PubMed:8841330]

Keep RF, Zhou N, Xiang J, *et al.* Vascular disruption and blood–brain barrier dysfunction in intracerebral hemorrhage. **Fluids Barriers CNS**, 11:18, 2014.

Laira R, Davalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, Castillo J. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. **Neurology**, 63:461–467, 2004.[PubMed: 15304576]

Lida S, Baumbach GL, Lavoie JL, Faraci FM, Sigmund CD, Heistad DD. Spontaneous stroke in a genetic model of hypertension in mice. **Stroke**, 36:1253–1258, 2005. [PubMed: 15914769]

MaClellan, Crystal L. *et al.* Rodent models of intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 41, n. 10_suppl_1, p. S95-S98, 2010.

Raison JS, Bourbotte G, Baum TP. Primary brain stem hemorrhage: retrospective study of 25 cases. **Rev Neurol**, 164:225–32, 2008.

Salihovic, Denisa; Smajlovic, Dževdet; Ibrahimagic, Omer Ć. Does the volume and localization of intracerebral hematoma affect short-term prognosis of patients with intracerebral hemorrhage. **International Scholarly Research Notices**, v. 2013, 2013.

Sheng Z, Liu Y, Li H, *et al.* Efficacy of minocycline in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of rodent and clinical studies. **Front Neurol**, 9:1103, 2018.

Tao, C., Hu, X., Li, H., & You, C. White matter injury after intracerebral hemorrhage: pathophysiology and therapeutic strategies. **Frontiers in human neuroscience**, 11, 422, 2017.

Tejima E, Zhao BQ, Tsuji K, Rosell A, van Leyen K, Gonzalez RG, Montaner J, Wang X, Lo EH. Astrocytic induction of matrix metalloproteinase-9 and edema in brain hemorrhage. **J Cereb Blood Flow Metab**, 27:460–468, 2007. [PubMed: 16788715]

Tschoe, C., Bushnell, C. D., Duncan, P. W., Alexander-Miller, M. A., & Wolfe, S. Q. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets. **Journal of stroke**, 22(1), 29, 2020.

Turrin NP, Plata-Salaman CR. Cytokine–cytokine interactions and the brain. **Brain Res Bull**, 51:3–9, 2000.

Van Rossum D, Hanisch UK. Microglia. **Metab Brain Dis**, 19:393–411, 2004. [PubMed: 15554430]

Wang J, Doré S. Inflammation after intracerebral hemorrhage. **J Cereb Blood Flow Metab**, 27:894–908, 2007. [PubMed: 17033693]

Wang J, Fields J, Dore S. The development of an improved preclinical mouse model of intracerebral hemorrhage using double infusion of autologous whole blood. **Brain Res**, 1222:214–221, 2008. [PubMed: 18586227]

Wang, Jian. Preclinical and clinical research on inflammation after intracerebral hemorrhage. **Progress in neurobiology**, v. 92, n. 4, p. 463-477, 2010.

Wang J, Tsirka SE. Neuroprotection by inhibition of matrix metalloproteinases in a mouse model of intracerebral haemorrhage. **Brain**, 128:1622–1633, 2005. [PubMed: 15800021]

Wang J, Dore S. Heme oxygenase 2 deficiency increases brain swelling and inflammation after intracerebral hemorrhage. **Neuroscience**, 155:1133–1141, 2008. [PubMed: 18674596]

Wakisaka Y, Chu Y, Miller JD, Rosenberg GA, Heistad DD. Spontaneous intracerebral hemorrhage during acute and chronic hypertension in mice. **J Cereb Blood Flow Metab**, 30:56–69, 2010. [PubMed: 19724290]

Xue M, Balasubramaniam J, Bigio M. Brain inflammation following intracerebral hemorrhage. **Current Neuropharmacology**, 1:325–32, 2003.

Xue M, Del Bigio M. Comparison of brain cell death and inflammatory reaction in three models of intracerebral hemorrhage in adult rats. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, 12:152–9, 2003.

Wilson D, Adams ME, Robertson F, *et al.* Investigating intracerebral haemorrhage. **BMJ**, 350:h2484, 2015.

Xue M, Del Bigio M. Comparison of brain cell death and inflammatory reaction in three models of intracerebral hemorrhage in adult rats. **J Stroke Cerebrovasc Dis**. 12(3):152–159, 2003. [PubMed:17903920]