

CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA VERSUS CRANIOTOMIA CONVENCIONAL NA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÂNEA: REVISÃO SISTEMÁTICA ATUALIZADA DOS DESFECHOS FUNCIONAIS E MODIFICADORES DO EFEITO CIRÚRGICO

MINIMALLY INVASIVE SURGERY VERSUS CONVENTIONAL CRANIOTOMY FOR SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE: AN UPDATED SYSTEMATIC REVIEW OF FUNCTIONAL OUTCOMES AND MODIFIERS OF SURGICAL EFFECT

CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA VERSUS CRANEOTOMÍA CONVENCIONAL EN LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA: REVISIÓN SISTEMÁTICA ACTUALIZADA DE RESULTADOS FUNCIONALES Y MODIFICADORES DEL EFECTO QUIRÚRGICO

André Toscano Dassoler
André Luís Peccolo Coelho
Bruno Toscano Dassoler
Cauê Kamiya Lau
Cezar Henrique Farahani Saguier
Daniela Soares Brüne
Lucca Barrichello
Lucas Rauen Franco de Oliveira
Rafik Dauwd

1

RESUMO: Objetivo: comparar a eficácia e a segurança da cirurgia minimamente invasiva (MIS) com a craniotomia convencional na hemorragia intracerebral espontânea (HIC) supratentorial e identificar modificadores do efeito cirúrgico. Métodos: revisão sistemática estruturada segundo o PRISMA 2020, com pergunta PICO envolvendo adultos com HIC espontânea supratentorial, MIS como intervenção, craniotomia como comparador principal e desfechos funcionais e perioperatórios. A busca deve ser executada e documentada nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science e CENTRAL, com seleção independente, extração padronizada e avaliação do risco de viés pelo RoB 2. Resultados: a literatura randomizada diretamente comparativa e a meta-análise publicada mais recente sugerem maior probabilidade de desfecho funcional favorável com MIS, menor tempo operatório e menor perda sanguínea em determinadas modalidades, sem diferença inequívoca em mortalidade ou ressangramento. O MISICH reforçou benefício de endoscopia e aspiração estereotáxica em relação à craniotomia, sobretudo em hemorragias profundas. Conclusão: a MIS pode oferecer vantagens em pacientes selecionados, mas modalidade, localização, volume residual, timing e seleção do paciente modificam os resultados. ATENÇÃO EDITORIAL: antes da submissão, devem ser inseridos neste resumo a data final da busca, o número de registros identificados/incluídos e os resultados da avaliação formal do risco de viés após a execução documentada dessas etapas.

Palavras-chave: Hemorragia intracerebral. Cirurgia minimamente invasiva. Craniotomia.

ABSTRACT: Objective: To compare the efficacy and safety of minimally invasive surgery (MIS) with conventional craniotomy for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (ICH) and identify modifiers of surgical effect. Methods: A systematic review structured according to PRISMA 2020, using a PICO framework of adults with spontaneous supratentorial ICH, MIS as the intervention, craniotomy as the main comparator, and functional and perioperative outcomes. Searches must be executed and documented in PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, and CENTRAL, followed by independent study selection, standardized data extraction, and RoB 2 assessment. Results: Direct randomized evidence and the most recent published meta-analysis suggest a higher probability of favorable functional outcome with MIS, shorter operative time, and lower blood loss for selected modalities, without unequivocal differences in mortality or rebleeding. MISICH further supports endoscopy and stereotactic aspiration over craniotomy, particularly for deep hemorrhages. Conclusion: MIS may offer relevant advantages in selected patients, but technique, location, residual volume, timing, and patient selection modify outcomes. EDITORIAL NOTE: the final search date, PRISMA study counts, and formal risk-of-bias results must be inserted after these procedures are actually completed.

Keywords: Intracerebral hemorrhage. Minimally invasive surgery. Craniotomy.

RESUMEN: Objetivo: comparar la eficacia y la seguridad de la cirugía mínimamente invasiva (CMI) con la craneotomía convencional en la hemorragia intracerebral espontánea supratentorial e identificar modificadores del efecto quirúrgico. Métodos: revisión sistemática estructurada según PRISMA 2020, con pregunta PICO, búsqueda planificada en PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science y CENTRAL, selección independiente, extracción estandarizada y evaluación del riesgo de sesgo mediante RoB 2. Resultados: la evidencia aleatorizada directamente comparativa y el metaanálisis publicado más reciente sugieren mayor probabilidad de resultado funcional favorable con CMI y menor morbilidad perioperatoria en modalidades seleccionadas, sin diferencia inequívoca en mortalidad o resangrado. MISICH favoreció endoscopia y aspiración estereotáxica frente a craneotomía, especialmente en hemorragias profundas. Conclusión: la CMI puede ofrecer ventajas en pacientes seleccionados; técnica, localización, volumen residual, momento de intervención y selección del paciente modifican los resultados. NOTA EDITORIAL: antes del envío deben incorporarse la fecha final de búsqueda, los números del diagrama PRISMA y los resultados formales del riesgo de sesgo tras completar dichas etapas.

Palabras clave: Hemorragia intracerebral. Cirugía mínimamente invasiva. Craneotomía.

1 INTRODUÇÃO

A hemorragia intracerebral espontânea (HIC) permanece entre as formas mais graves de acidente vascular cerebral, com elevada mortalidade e incapacidade funcional. A lesão cerebral decorre inicialmente da ruptura vascular, expansão do hematoma, destruição mecânica do parênquima e efeito de massa; nas horas e dias subsequentes, edema peri-hematoma, inflamação, disfunção da barreira hematoencefálica, trombina, hemólise, heme, ferro e estresse oxidativo contribuem para lesão secundária. Esse processo fornece racional biológico para a

evacuação do coágulo, desde que a redução do volume seja obtida sem dano cirúrgico desproporcional (GREENBERG SM, et al., 2022; MAGID-BERNSTEIN J, et al., 2022).

A craniotomia convencional historicamente constituiu a principal estratégia de evacuação direta. Contudo, o STICH não demonstrou benefício global da cirurgia precoce sobre uma estratégia inicialmente conservadora, e o STICH II não estabeleceu superioridade significativa em pacientes selecionados com hematomas lobares superficiais (MENDELOW AD, et al., 2005; MENDELOW AD, et al., 2013). Esses resultados deslocaram a discussão de “retirar ou não o hematoma” para uma questão mais complexa: quanto do benefício da evacuação pode ser neutralizado pela agressão necessária para alcançar o coágulo?

A cirurgia minimamente invasiva (MIS) busca melhorar essa relação entre benefício e dano por meio de corredores menores. Entretanto, o termo abrange técnicas biologicamente e tecnicamente distintas, como neuroendoscopia, aspiração estereotáxica, cateterização com fibrinólise e evacuação trans-sulcal/parafascicular. Elas diferem em velocidade de evacuação, visualização, hemostasia, manipulação cerebral e volume residual, o que impede generalizações entre plataformas.

Os grandes ensaios contemporâneos ilustram essa heterogeneidade. O MISTIE III foi neutro para o desfecho funcional primário, apesar de demonstrar segurança e destacar a importância da qualidade da evacuação. O ENRICH mostrou benefício da evacuação trans-sulcal precoce em pacientes selecionados, principalmente nas hemorragias lobares. O MISICH comparou diretamente endoscopia, aspiração estereotáxica e craniotomia e encontrou melhores resultados funcionais com as modalidades minimamente invasivas, particularmente em hemorragias profundas. Já o MIND não demonstrou melhora significativa de seus desfechos primários em comparação ao manejo clínico (HANLEY DF, et al., 2019; PRADILLA G, et al., 2024; XU X, et al., 2024; ARTHUR AS, et al., 2025).

Assim, a pergunta mais útil deixou de ser simplesmente se MIS é superior à craniotomia. A questão contemporânea é qual técnica, em qual anatomia, para qual paciente e com qual meta de evacuação produz a melhor relação entre benefício funcional e dano iatrogênico. Esta revisão teve como objetivo comparar MIS e craniotomia na HIC espontânea supratentorial e analisar criticamente desfechos funcionais, mortalidade, ressangramento, eficiência da evacuação e potenciais modificadores do efeito cirúrgico.

2 METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi delineada e deve ser relatada conforme o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020). A pergunta foi definida pela estratégia PICO: população, adultos com HIC espontânea supratentorial candidatos à evacuação cirúrgica; intervenção, cirurgia minimamente invasiva; comparador principal, craniotomia convencional; desfechos, recuperação funcional, mortalidade, ressangramento, eficiência da evacuação, volume residual, tempo operatório, perda sanguínea, complicações e tempo de hospitalização.

Fontes de informação e estratégia de busca. A busca sistemática deve ser executada nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), desde o início de indexação de cada base até [INSERIR DATA DA ÚLTIMA BUSCA], sem restrição inicial de idioma. A estratégia-base deve combinar descritores controlados e termos livres relacionados a “intracerebral hemorrhage”, “minimally invasive surgery”, “neuroendoscopy”, “stereotactic aspiration” e “craniotomy”, com operadores booleanos apropriados. A estratégia completa, exatamente como executada em cada base, deverá ser apresentada em material suplementar para permitir reprodutibilidade.

Critérios de elegibilidade. Serão incluídos ensaios clínicos randomizados com participantes adultos, HIC espontânea supratentorial, comparação direta entre pelo menos uma modalidade de MIS e craniotomia e relato de ao menos um desfecho clínico ou perioperatório de interesse. Serão excluídas hemorragias traumáticas, aneurismáticas, tumorais ou secundárias a malformações vasculares, hemorragias exclusivamente infratentoriais, população pediátrica, estudos sem comparador pertinente e publicações sem dados primários. Ensaio que compare MIS exclusivamente ao manejo clínico, como MISTIE III, ENRICH e MIND, serão utilizados apenas na contextualização da discussão e não integrarão a síntese primária MIS versus craniotomia.

Processo de seleção. Após remoção de duplicatas, títulos e resumos deverão ser avaliados por dois revisores de forma independente. Os textos completos potencialmente elegíveis deverão ser examinados pelos mesmos revisores, com resolução de discordâncias por consenso ou por um terceiro revisor. Antes da submissão, deverão ser registrados os números reais de registros identificados, duplicatas removidas, registros triados, textos completos avaliados,

exclusões com justificativa e estudos incluídos, compondo o fluxograma PRISMA 2020. Esses números não foram inventados nesta versão.

Extração de dados. Dois revisores deverão extrair, de forma independente e por formulário padronizado, autor, ano, país, tamanho amostral, idade, Glasgow Coma Scale, volume inicial do hematoma, localização, extensão intraventricular, timing, modalidade de MIS, técnica aberta, definição do desfecho funcional, volume residual, taxa de evacuação, mortalidade, ressangramento, tempo operatório, perda sanguínea, complicações e seguimento. Divergências deverão ser resolvidas por consenso ou terceiro revisor.

Avaliação do risco de viés e síntese. O risco de viés dos ensaios randomizados deverá ser avaliado independentemente por dois revisores com a ferramenta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2), contemplando randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados ausentes, mensuração dos desfechos e seleção do resultado reportado. Os julgamentos deverão ser apresentados por estudo e domínio. A síntese primária deverá preservar a comparação MIS versus craniotomia. Medidas de efeito publicadas (RR e diferenças médias, com IC95%) poderão ser apresentadas quando diretamente extraídas dos estudos ou de meta-análises secundárias claramente identificadas; não devem ser apresentadas como meta-análise própria sem reanálise estatística formal. A certeza da evidência poderá ser avaliada pelo GRADE após a consolidação dos estudos incluídos.

3 RESULTADOS

3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS. A busca sistemática e o processo de seleção devem ser concluídos antes da submissão. Inserir aqui os números reais do fluxo PRISMA: [N] registros identificados; [N] após remoção de duplicatas; [N] títulos/resumos triados; [N] textos completos avaliados; [N] textos completos excluídos, com motivos; e [N] estudos incluídos na síntese qualitativa. O fluxograma PRISMA correspondente deverá ser inserido como figura. Não é metodologicamente adequado preencher esses valores por estimativa.

3.2 SÍNTESE DOS RESULTADOS. Como evidência secundária de referência, a meta-análise de Woehl et al. (2025), especificamente alinhada à comparação MIS versus craniotomia, reuniu 12 ensaios randomizados e 2.454 pacientes, sendo 1.368 no grupo MIS e 1.086 no grupo craniotomia. Nessa publicação, a MIS esteve associada a maior probabilidade de desfecho funcional favorável (RR 1,41; IC95% 1,26–1,58; $p < 0,001$). Esses valores são resultados da meta-análise publicada e não de uma meta-análise original realizada pelos autores deste manuscrito.

Na mesma síntese publicada, houve redução do tempo operatório (DM -109,51 min; IC95% -144,31 a -74,71; $p < 0,001$). No subgrupo neuroendoscópico, a perda sanguínea foi menor (DM -158,50 mL; IC95% -257,57 a -59,44; $p = 0,002$). Mortalidade e ressangramento não apresentaram diferenças estatisticamente significativas (WOEHL LO, et al., 2025).

Entre os ensaios diretamente comparativos, o MISICH randomizou 733 pacientes em 16 centros para endoscopia, aspiração estereotáxica navegada ou craniotomia com pequeno retalho ósseo. O desfecho funcional favorável, definido como mRS 0-2 em seis meses, ocorreu em 33,3% no grupo endoscopia, 32,7% no grupo aspiração e 22,2% no grupo craniotomia ($p = 0,017$). O padrão foi particularmente favorável às técnicas minimamente invasivas nas hemorragias profundas, enquanto os resultados foram comparáveis nos hematomas lobares (XU X, et al., 2024).

Em ensaio randomizado de 188 pacientes, neuroendoscopia e craniotomia apresentaram mRS 0-3 aos 180 dias em 48,4% e 35,5%, respectivamente. A análise ajustada mostrou diferença de 17,3 pontos percentuais em favor da endoscopia (IC95% 4,6-30,0; $p = 0,01$), além de menor tempo operatório e menor perda sanguínea (NOIPHITHAK R, et al., 2023). A interpretação conjunta deve considerar que a definição de “desfecho funcional favorável” não foi uniforme entre os estudos.

Tabela 1 – Ensaios-chave e função na interpretação da evidência.

Estudo	Ano	Comparação	N	Síntese
STICH	2005	Cirurgia precoce vs. estratégia conservadora	1.033	Sem benefício global significativo.
STICH II	2013	Cirurgia vs. manejo conservador em HIC lobar superficial	601	Sem superioridade significativa no desfecho primário.
MISTIE III	2019	Cateter + alteplase vs. manejo clínico	506	Neutro no desfecho funcional primário; relevância do volume residual.
Noiphithak et al.	2023	Neuroendoscopia vs. craniotomia	188	Análise ajustada favoreceu endoscopia.
ENRICH	2024	Evacuação transsulcal vs. manejo clínico	300	Benefício funcional principalmente em HIC lobar.

Estudo	Ano	Comparação	N	Síntese
MISICH	2024	Endoscopia vs. aspiração vs. craniotomia	733	MIS favorecida, sobretudo em HIC profunda.
MIND	2025	MIS vs. manejo clínico	multicêntrico	Desfechos primários neutros.

Fonte: elaboração dos autores a partir dos estudos citados.

4 DISCUSSÃO

4.1 Da cirurgia aberta universal à seleção individualizada

Os resultados históricos de STICH e STICH II não sustentaram craniotomia rotineira para todos os pacientes, mas tampouco encerraram o racional da evacuação. A literatura atual sugere que a eficácia cirúrgica depende do equilíbrio entre quantidade de hematoma removida e lesão necessária para removê-lo. Essa leitura explica por que técnicas menos invasivas podem produzir melhor função mesmo sem demonstrar redução consistente de mortalidade.

4.2 Mis não é uma intervenção única

Aspiração estereotáxica, neuroendoscopia, cateterização com trombólise e evacuação trans-sulcal diferem em trajetória, visualização, controle hemostático e velocidade de retirada. Agrupar todas como se fossem equivalentes é uma fonte importante de heterogeneidade. A comparação adequada deve preservar modalidade, localização e comparador.

7

4.3 Volume residual e qualidade da evacuação

O MISTIE III demonstrou que menor invasividade, isoladamente, não garante benefício funcional. Análises de desempenho do programa associaram maior qualidade de evacuação a melhores resultados e consolidaram a meta técnica de volume residual reduzido. O conceito clinicamente mais útil é alcançar redução suficiente do hematoma com mínima lesão colateral, e não simplesmente utilizar um acesso menor (HANLEY DF, et al., 2019).

4.4 Localização como modificador do efeito

A localização altera o custo biológico do acesso. Hematomas profundos podem exigir maior travessia de parênquima em uma craniotomia, aumentando a atratividade de corredores dirigidos. No MISICH, endoscopia e aspiração foram particularmente favoráveis em hemorragias profundas. Em contraste, o ENRICH mostrou benefício principalmente em

hemorragias lobares quando a evacuação trans-sulcal foi comparada ao manejo clínico. Os achados não são necessariamente contraditórios: técnica e comparador eram diferentes (PRADILLA G, et al., 2024; XU X, et al., 2024).

4.5 Por que mistie iii, enrich, misich e mind diferem?

Os quatro ensaios não testaram a mesma intervenção nem a mesma hipótese. MISTIE III avaliou evacuação progressiva por cateter; ENRICH, evacuação trans-sulcal precoce; MISICH, endoscopia e aspiração contra craniotomia; MIND, outra plataforma de MIS contra manejo clínico. Diferenças em população, anatomia, timing, eficiência da evacuação e comparador tornam inadequada qualquer conclusão do tipo “MIS funciona” ou “MIS não funciona” sem especificar a modalidade.

4.6 Timing e volume inicial

O momento ótimo permanece indefinido. Intervenção excessivamente precoce pode coincidir com expansão ativa, enquanto atraso prolongado mantém efeito de massa e exposição do tecido aos componentes sanguíneos. O volume inicial também modifica o benefício absoluto: hematomas pequenos podem oferecer pouco ganho cirúrgico, enquanto grandes hematomas com deterioração e efeito de massa podem demandar estratégias de salvamento. Os intervalos de volume e tempo dos ensaios devem, portanto, limitar a generalização.

8

4.7 Papel atual da craniotomia

A evidência favorável à MIS não torna a craniotomia obsoleta. Cirurgia aberta mantém relevância quando se necessita exposição ampla, descompressão ou controle direto em situações de deterioração. A diretriz AHA/ASA ressalta a incerteza do benefício funcional da craniotomia para a maioria dos pacientes, mas preserva seu papel em cenários selecionados e de salvamento (GREENBERG SM, et al., 2022).

4.8 Implicações para a prática e para pesquisas futuras

A literatura favorece um modelo de precisão cirúrgica. Futuros ensaios devem estratificar previamente localização e volume, padronizar a definição de desfecho funcional, relatar volume residual e taxa de evacuação, controlar experiência do centro e comparar diretamente modalidades específicas. A pergunta relevante deixa de ser qual operação é

“melhor” em abstrato e passa a ser qual estratégia maximiza benefício líquido para um fenótipo clínico-anatômico definido.

5 LIMITAÇÕES

A principal limitação clínica é a heterogeneidade entre modalidades minimamente invasivas, critérios de inclusão, localização, volume e gravidade inicial do hematoma, timing e definição de desfecho funcional. Essa variabilidade reduz a comparabilidade direta e impede extrapolar o resultado de uma modalidade específica para toda a categoria MIS.

Ensaio fundamentais como MISTIE III, ENRICH e MIND utilizam manejo clínico como comparador e, embora sejam essenciais para contextualizar o estado da arte, não respondem diretamente à PICO MIS versus craniotomia. Análises de subgrupo, sobretudo por localização e timing, devem ser interpretadas como exploratórias quando não pré-especificadas.

LIMITAÇÃO METODOLÓGICA A SER RESOLVIDA ANTES DA SUBMISSÃO: para que o manuscrito possa ser apresentado legitimamente como revisão sistemática concluída, devem estar finalizadas e documentadas a busca nas bases declaradas, a deduplicação, a dupla seleção independente, a extração padronizada, o fluxograma PRISMA e a avaliação RoB 2. A redação final desta seção deverá então descrever as limitações efetivamente observadas no processo e nos estudos incluídos. Resultados quantitativos de meta-análises publicadas podem contextualizar a literatura, mas não substituem a seleção sistemática própria.

9

6 CONCLUSÃO

A evidência contemporânea sugere que a cirurgia minimamente invasiva pode proporcionar maior probabilidade de recuperação funcional favorável e menor morbidade operatória do que a craniotomia convencional em pacientes selecionados com HIC supratentorial. A vantagem parece mais consistente para função, tempo operatório e perda sanguínea em determinadas modalidades, enquanto mortalidade e ressangramento não demonstram superioridade inequívoca. MIS não constitui intervenção homogênea: modalidade, localização, volume inicial e residual, timing e experiência da equipe modificam o efeito. A craniotomia permanece relevante em situações que exigem descompressão ampla ou cirurgia de salvamento. A conclusão definitiva da revisão sistemática deverá ser confirmada após a conclusão documentada da busca, seleção e avaliação formal do risco de viés.

REFERÊNCIAS

1. ARTHUR AS, et al. Minimally invasive surgery vs medical management alone for intracerebral hemorrhage: the MIND randomized clinical trial. *JAMA Neurology*. 2025;82(11):1113-1121. doi:10.1001/jamaneurol.2025.3151.
2. DU X, et al. Endoscopic surgery versus craniotomy in the treatment of spontaneous intracerebral hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Chinese Neurosurgical Journal*. 2022;8. doi:10.1186/s41016-022-00304-1.
3. GREENBERG SM, et al. 2022 guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022;53:e282-e361. doi:10.1161/STR.0000000000000407.
4. HANLEY DF, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;393(10175):1021-1032. doi:10.1016/S0140-6736(19)30195-3.
5. MAGID-BERNSTEIN J, et al. Cerebral hemorrhage: pathophysiology, treatment, and future directions. *Circulation Research*. 2022;130:1204-1229. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319949.
6. MENDELOW AD, 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 randomised trial. *The Lancet*. 2005;365(9457):387-397. doi:10.1016/S0140-6736(05)17826-X.
7. MENDELOW AD, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *The Lancet*. 2013;382(9890):397-408. doi:10.1016/S0140-6736(13)60986-1.
8. NOIPHITHAK R, et al. Treatment outcomes between endoscopic surgery and conventional craniotomy for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized controlled trial. *Neurosurgical Review*. 2023;46:136. doi:10.1007/s10143-023-02035-y.
9. PRADILLA G, et al. Trial of early minimally invasive removal of intracerebral hemorrhage. *The New England Journal of Medicine*. 2024;390:1277-1289. doi:10.1056/NEJMoa2308440.
10. PUY L, et al. Intracerebral haemorrhage. *Nature Reviews Disease Primers*. 2023;9:14. doi:10.1038/s41572-023-00424-7.
11. WOEHL LO, et al. Minimally invasive surgery versus craniotomy for intracerebral hemorrhage: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2025;139:111407. doi:10.1016/j.jocn.2025.111407.
12. XU X, et al. Minimally invasive surgeries for spontaneous hypertensive intracerebral hemorrhage (MISICH): a multicenter randomized controlled trial. *BMC Medicine*. 2024;22:244. doi:10.1186/s12916-024-03468-y.