

**Relação entre volume de tecido hemorrágico
na apresentação e volume de lesão final no
AVC de tipo hemorrágico comparando as TC à
entrada e TC com resultado final de lesão**

Ana Margarida Ferreira Baptista

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez

Março de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Ana Margarida Ferreira Baptista, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39381 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 14 / 03 / 2023

Ana Margarida Ferreira Baptista

Dedicatória

À minha mãe que sempre fez o possível e o impossível para que eu pudesse agarrar o meu sonho, o de ser médica...

Agradecimentos

Após longos meses de trabalho, de infindáveis tardes no hospital a recolher dados. De inúmeras dores de cabeça a aprender bioestatística, está aqui o fruto do meu trabalho, que não teria sido possível sem o auxílio de várias pessoas que sempre se demonstraram disponíveis para me ajudar.

Em primeiro lugar, quero agradecer ao meu orientador, o professor doutor Francisco Alvarez, que desde o primeiro contacto sempre se mostrou inteiramente disponível, desde a escolha do tema até aos infindáveis e-mails com as várias versões do meu trabalho. A sua paciência e serenidade, assim como o seu entusiasmo para me transmitir os seus conhecimentos, tornaram toda esta experiência muitíssimo enriquecedora do ponto de vista pedagógico, mas também do ponto de vista humano. A sua tranquilidade balançava a minha inquietação com todo este processo e sempre que conversávamos, saía do seu gabinete muito mais tranquilizada e com uma maior motivação para continuar este trabalho.

Agradeço a todo o pessoal do Hospital Universitário Cova da Beira, desde as administrativas da entrada até aos profissionais da Unidade de AVC por sempre me terem auxiliado com tudo o que eu precisasse.

Um obrigada muito especial à minha família e aos meus amigos por todo o carinho e apoio que sempre me deram, por me terem ouvido quando precisei, por serem os meus pilares. À minha mãe e aos meus irmãos, à Rute, ao David, à Inês, ao Sam por serem os melhores amigos que alguma vez podia ter tido. Obrigada.

Resumo

Introdução: O Acidente Vascular Cerebral (AVC) faz parte de um leque de doenças cardiovasculares que no seu conjunto, integram a principal causa de mortalidade em Portugal e na Europa (1). A hemorragia intraparenquimatosa apresenta ainda uma mortalidade significativa sendo que a sua abordagem não sofreu avanços significativos. Cada caso deve ser avaliado individualmente de modo a obter uma intervenção adequada em todos os fatores relacionados com o evento, obtendo assim o melhor prognóstico possível. Assim, este estudo tem como objetivo estudar a relação entre o volume de hemorragia intraparenquimatosa aguda na tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) de apresentação e a área final de lesão na TC-CE de controlo, já sem hemorragia. Tem também um objetivo secundário, estudar a relação do volume reabsorvido, e a percentagem deste com várias outras variáveis explicitadas na secção dos métodos, assim como o seu impacto no prognóstico destes doentes.

Métodos: Estudo de investigação retrospectivo. Recolheram-se dados dos processos clínicos armazenados no Sclinico de doentes hospitalizados na unidade de AVC do Hospital Universitário Cova da Beira entre janeiro de 2008 e abril de 2012. Foram excluídos os doentes que não apresentavam hemorragia intraparenquimatosa ou que não apresentavam um exame de imagem de seguimento. A análise estatística destes dados foi feita no SPSS.

Resultados: De 146 doentes com diagnóstico de AVC hemorrágico nestas datas, apenas 50 apresentavam todas as condições para serem incluídos no estudo. Há uma clara relação entre o volume de hemorragia inicial medido na TC-CE e o volume de lesão final, sendo que o volume de lesão inicial explica cerca de 35,6% da variância do volume de lesão final ($p\text{-value} < 0,001$). As variáveis secundárias que contribuem para o volume de lesão final na TC-CE são a afetação intraventricular, o volume de edema na lesão inicial, a toma de antiagregantes, a contagem de plaquetas à admissão, a topografia da lesão e a história pessoal de eventos cardiovasculares prévios e dislipidemias. Em relação à sobrevivência no 1º ano após o evento agudo e independência para as atividades de vida diária (AVD), apenas a topografia da lesão inicial apresentou uma relação estatisticamente significativa ($p\text{-value} 0,034$ para independência AVD e $p\text{-value} 0,032$ para sobrevivência 1º ano após evento agudo).

Discussão: Este estudo estabelece uma clara relação entre o volume de hemorragia intraparenquimatosa inicial e o volume da lesão final na TC-CE, quanto mais elevado o

primeiro, mais elevado irá ser o volume de lesão final, e ainda destaca outras variáveis a considerar para este volume final, como a influência do volume do edema perihematoma, a toma habitual de antiagregantes, a expansão intraventricular do hematoma, a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios, o diagnóstico de dislipidemias, a topografia da lesão e a contagem de plaquetas à admissão. Os fatores de prognóstico estudados apenas sofreram maior influência pela topografia da lesão, sendo que lesões na fossa posterior estão associadas a piores *outcomes*.

Palavras-chave

Neurologia;AVC;AVCHemorrágico;TC;volumes

Abstract

Introduction: Stroke is part of a spectrum of cardiovascular diseases that in their total, integrate the main mortality cause in Portugal and in Europe. Intracerebral hemorrhage (ICH) still presents a significant mortality that could be explained by the lack of breakthrough developments in its management. Each case must be managed individually in order to obtain an adequate intervention of every factor contributing to the acute event, so that the best outcomes are achieved. This work aims to study the relationship between the acute ICH initial volume and the final lesion volume on the following head CT scan, where the bleeding has been reabsorbed. It also aims to study the relationship between the absorbed volume and its percentage and many other variables explicit in the methods section, as well as their impact in these patients' prognosis.

Methods: Retrospective investigation work. Data from clinical processes stored in Scinico of patients hospitalised in the Hospital Universitário Cova da Beira's stroke unit between January 2008 and April 2012 was extracted. Patients who didn't present with ICH or didn't have a following CT scan were excluded. The statistical analysis was done in SPSS.

Results: Of 146 patients hospitalised in that unit with an ICH diagnosis, only 50 patients presented all the characteristics to be included in this study. There is a clear relationship between the initial lesion volume and the final lesion volume, and this initial lesion contributes around 35,6% of the final lesion variance (p-value <0,001). The secondary variables that contribute to the final lesion volume on head CT are intraventricular expansion, perilesional oedema, antiplatelets agents regime prior to the acute event, platelets counts on presentation, ICH site and personal history of previous cardiovascular events and dyslipidemias. Only ICH site has shown a significant contribution to outcomes such as daily activities independency (p-value 0,034) and survival in the first year following the acute event (p-value 0,032).

Discussion: This work establishes a clear relationship between the initial ICH volume and the final lesion volume on head-CT, in which a greater initial volume will imply a greater final lesion volume. In addition, it also highlights the contribution of other variables such as the perilesional oedema, the antiplatelet regime prior to the event, the intraventricular expansion, the occurrence of previous cardiovascular events, prior dyslipidemia diagnosis, the ICH site and platelets count at admission. Only the ICH site

has significantly contributed to the outcomes studied in this work, whither posterior fossa lesions were associated with worse outcomes.

Keywords

Neurology;Stroke;Hemorrhagicstroke;CT;volumes

Índice

1	Introdução	1
2	Materiais e Métodos	3
2.1	Análise Estatística	3
3	Resultados	5
3.1	Relação entre lesão inicial e lesão final na TC	5
3.2	Relação entre as variáveis secundárias contínuas e volume de reabsorção.	6
3.3	Relação entre as variáveis secundárias categóricas e volume de reabsorção.	10
3.4	Relação entre as variáveis secundárias contínuas e a razão entre os volumes de lesão inicial e final.	11
3.5	Relação entre as variáveis secundárias categóricas e a razão entre os volumes de lesão inicial e final.	15
3.6	Impacto das variáveis estudadas na sobrevivência e grau de independência desta população.	16
4	Discussão	19
5	Conclusões	22
6	Referências bibliográficas	23

Lista de Figuras

Figura 1 – Relação entre Volume de lesão inicial (Vhemorragia_log) e Volume de lesão final (Vlesao_log)

Figura 2 A-H - Relação entre variáveis contínuas e volume de reabsorção.

Figura 2 I-P: Relação entre variáveis contínuas e razão do volume reabsorvido.

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Relação entre variáveis categóricas e volume de reabsorção.

Tabela 2 - Relação entre as variáveis categóricas e razão do volume reabsorvido.

Tabela 3 - Relação entre variáveis e independência para as AVD.

Tabela 4 - Relação entre variáveis e sobrevida no 1º ano após evento agudo.

Lista de Acrónimos

aPTT	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVD	Atividades da Vida Diária
ICH	Intracerebral Hemorrhage
PAD	Pressão Arterial Sistólica
PAS	Pressão Arterial Diastólica
PTT	Tempo de Protrombina
TC-CE	Tomografia Computadorizada Crânio-Encefálica
YLL	Years of Life Lost

Capítulo 1

Introdução

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) faz parte de um leque de doenças cardiovasculares que no seu conjunto, integram a principal causa de mortalidade em Portugal e na Europa (1), representando em 2010 mais de um quinto de todas as mortes nos estados-membros da União Europeia (1). Nos últimos anos tem-se verificado uma redução da mortalidade, particularmente por AVC do tipo isquémico abaixo dos 70 anos (1), devido especialmente ao estabelecimento de unidades especializadas de AVC, e da prevenção deste com o início da terapêutica com os novos anticoagulantes orais na fibrilhação auricular (1). Já o AVC do tipo hemorrágico, particularmente a hemorragia intraparenquimatosa, representa uma mortalidade bastante significativa, apesar de ser menos prevalente em relação ao tipo isquémico, representando cerca de 10-15% dos casos de AVC (1,2). Apesar destes avanços, nos países de alto rendimento, a doença cerebrovascular continua a ser a terceira principal causa de anos de vida perdidos por morte prematura (years of life lost– YLL) (3). Com o envelhecimento da população e a crescente prevalência de comorbilidades que representam fatores de risco importantes como a hipertensão arterial (1) é imperativo atuar na prevenção das doenças cerebrovasculares de modo a diminuir os custos a estas associados, sendo igualmente importante atuar de forma precoce no evento agudo, para prevenir ou minimizar as consequências, com grandes encargos pessoais e para a sociedade em geral, que daqui advêm. Segundo um estudo publicado em 2016 pelo The BMJ Journal, apenas 1 em cada 5 pacientes estudados sobreviveram 15 anos após o evento agudo, e uma percentagem substancial dos sobreviventes reportaram um pobre outcome funcional, cognitivo e psicológico, sendo que nesta amostra, os sobreviventes identificaram uma maior perda de capacidades físicas do que mentais (4). Especificando estes outcomes, 25% dos sobreviventes apresentavam incapacidade moderada-grave, 21% não realizavam atividades, 22% apresentavam incapacidade cognitiva, 32% foram diagnosticados com ansiedade, e 38% com depressão (4) Atentando a estes dados, reforço assim a importância da prevenção e intervenção no evento agudo para que se possa aliviar todos os encargos que advêm deste a longo prazo.

Destacando a hemorragia intraparenquimatosa, esta apresenta uma elevada mortalidade a 30 dias, cerca de 42%, aumentado para cerca de 54% no primeiro ano e a longo prazo tem também uma mortalidade significativa, mesmo que menor do que a mortalidade imediata (5,6). Também ao longo dos anos, este indicador não sofreu grandes alterações, o que reflete a inexistência de terapêuticas eficazes no seu controlo (1,5). Vários fatores de risco estão associados a esta, nomeadamente, a presença de hipertensão arterial, o mais importante fator de risco devido à sua elevada e crescente prevalência; malformações arteriovenosas, patologia venosa, doença arterial de pequenos e grandes vasos, e, no caso de nenhuma causa identificada, criptogénica (6).

Este evento apresenta diversas manifestações clínicas que dependem, entre vários, da localização da hemorragia, e da presença de outras comorbilidades.

Sendo que, como referido anteriormente, não existe uma terapêutica com benefícios comprovados, é importante avaliar o prognóstico caso a caso, e assim ajustar a intervenção de modo a prevenir a iatrogenia ou o subtratamento (2).

Existem vários scores que auxiliam na avaliação aguda do evento, de modo a prever a evolução aguda do quadro e mortalidade aos 30 dias, nomeadamente, o score ICH, que permite a estratificação do risco à apresentação e avalia parâmetros como a Pressão de Pulso (PAS – PAD) medida à admissão, o score da Escala de Coma de Glasgow calculado durante a avaliação neurológica, a presença de hemorragia intraventricular na tomografia computadorizada (TC) de admissão, e o volume medido da hemorragia intraparenquimatosa, na TC de admissão através da fórmula ABC/2, em que A corresponde ao maior diâmetro de hemorragia medido, B corresponde ao diâmetro medido a 90º em relação a A no mesmo corte, e C ao número aproximado de cortes na TC com hemorragia multiplicado pela espessura do corte. Outros parâmetros incluem o sexo, a idade, a glicemia medida à admissão e o local da hemorragia (7,8).

Este score permite a obtenção de um estadiamento clínico rápido e simples e assim a seleção criteriosa da intervenção mais apropriada no imediato. Apesar de tudo, este score não pode ser utilizado como fonte primária para prever os outcomes dos doentes com hemorragia intraparenquimatosa.

Deste modo, como se pode verificar, a medição do volume da hemorragia à admissão é já uma importante ferramenta auxiliadora na estratificação de risco, nomeadamente, na mortalidade nos primeiros 30 dias após o evento agudo.

No contexto de urgência, o exame de imagem de 1ª linha para rapidamente identificar uma hemorragia intraparenquimatosa é a TC-CE sem contraste devido à sua elevada disponibilidade e à sua rapidez na obtenção da imagem. Esta permite identificar precocemente a hemorragia, devido à elevada densidade do sangue fresco em relação aos restantes tecidos, assim como permite descrever a topografia da hemorragia, calcular o seu volume, se houve invasão ventricular, identificar e medir a presença de edema, efeito de massa da hemorragia, identificar a presença de diferenciação de substância branca e cinzenta, entre outras alterações que ditam o prognóstico e abordagem específica de cada caso. Também identifica as consequências de hemorragias ou AVC isquémicos passados, como a perda de parênquima encefálico e zonas de hipotenuação compatíveis com encefalomalácia (9).

A hipótese que se coloca é, se esta também não será útil para prever o resultado da lesão, ou seja, prever os outcomes, para lá do primeiro mês após o evento agudo.

Em suma, este estudo tem como objetivo estudar a relação entre o volume de hemorragia intraparenquimatosa aguda na TC-CE de apresentação e a área final de lesão na TC-CE de controlo, já sem hemorragia. Tem também um objetivo secundário de estudar a relação do volume reabsorvido, e a percentagem deste com as variáveis secundárias explícitas na secção “Materiais e métodos”, assim como analisar se há alguma relação relevante para o prognóstico, nomeadamente a independência para as atividades da vida diária (AVD) e a sobrevivência no primeiro ano após o evento agudo.

Materiais e Métodos

Estudo retrospectivo de investigação. Recolheram-se dados de doentes no período entre janeiro de 2008 e abril de 2012, com o diagnóstico de AVC hemorrágico do tipo hemorragia intraparenquimatosa. Foram excluídos os doentes com hemorragia subaracnóideia ou hematoma subdural/epidural, ou que não apresentavam nenhum exame imagiológico de controlo. Do processo clínico de cada doente foram retirados os exames de imagem de apresentação e de seguimento, assim como informação relativa a todas as outras variáveis listadas a seguir, com anonimização de quaisquer dados potencialmente identificáveis. Através da utilização do programa Series Viewer (V5.700.2) aplicando a fórmula $(ABC/2)$, foi medido o volume de hemorragia na TC-CE de apresentação e a área final de lesão na TC-CE de controlo final já sem hemorragia. Nesta fórmula, A corresponde ao maior diâmetro de hemorragia medido, B corresponde ao diâmetro medido a 90° em relação a A no mesmo corte, e C ao número aproximado de cortes na TC com hemorragia multiplicado pela espessura do corte (8,10).

Os dados recolhidos distinguem-se em variáveis principais e variáveis secundárias, sendo que as variáveis principais são o volume da hemorragia medido na TC-CE de apresentação, com exclusão do volume de edema na mesma, e o volume de lesão na 1ª TC-CE sem hemorragia no local onde esta teria ocorrido. Já as variáveis secundárias são a idade, o sexo; a presença de fatores de risco CV, entre os quais, IMC, diagnóstico de diabetes mellitus, diagnóstico de hipertensão arterial, dislipidemias, eventos cardiovasculares prévios, nomeadamente AVC ou enfarte do miocárdio; dados laboratoriais no ingresso do serviço de urgência, como hemoglobina (g/dL), contagem de leucócitos ($10^9/L$), contagem de plaquetas ($10^9/L$), PTT (segundos), aPTT (segundos), fibrinogénio (g/L); medicação habitual, nomeadamente anticoagulantes e antiagregantes; a topografia da hemorragia; edema perihematoma; afetação ventricular; independência para as atividades da vida diária (AVD) ; e sobrevida no 1º ano após o evento agudo.

A realização deste estudo teve o parecer positivo do conselho de administração do Centro Hospitalar e Universitário da Cova da Beira, apoiado pela sua comissão de ética.

Análise Estatística

Através do SPSS, primeiramente, procedeu-se à verificação da relação do volume de hemorragia intraparenquimatosa medido na TC-CE inicial e volume de lesão medido na 1ª TC-CE sem hemorragia. Como estes dados não cumpriam os pressupostos da regressão linear teve-se de os transformar nos seus logaritmos segundo as fórmulas $\log_{10}(V_{\text{hemorragia}})+1$, para o volume de hemorragia e $\log_{10}(V_{\text{lesão final}}) + 1$ para o volume de lesão final na TC. Assim os pressupostos da regressão linear, o teste mais indicado para verificar a relação entre variáveis contínuas, estavam cumpridos. (11).

Depois, procedeu-se à análise da relação entre o volume reabsorvido (Volume lesão inicial – Volume lesão final) e as variáveis secundárias supracitadas, com exceção da independência para as AVD e sobrevida no primeiro ano após o evento agudo. E também se analisou a relação entre as mesmas variáveis secundárias utilizadas anteriormente e a razão entre os volumes de lesão

inicial e final (Volume de lesão final/Volume de lesão inicial). Tanto o volume de reabsorção como a razão entre os volumes de lesão inicial e final tiveram de ser transformadas nos seus logaritmos para que se cumprissem os pressupostos da regressão linear. Como temos um valor negativo de -2,60, a fórmula será $V_{reabsorvidolog} = \log(V_{reabsorvido} + 3)$, já a razão entre os volumes de lesão inicial e final foi calculada através da seguinte fórmula $[\text{Log}_{10}(\text{Ratio}V_{lesão\ final}/V_{hemorragia})]$, assim os seus resíduos já apresentam uma distribuição normal (teste de K-S com $p=0,200$). Utilizaram-se testes não paramétricos (12) de Mann-Whitney para as variáveis dicotómicas e de Kruskal-Wallis, no caso da topografia por apresentar mais de 2 variáveis, para verificar se haveria diferença estatisticamente significativa entre as suas categorias e o volume de reabsorção e razão de volumes de lesão inicial e final.

Calculou-se de seguida o peso relativo das variáveis secundárias com maior significância estatística na razão do volume reabsorvido, que sendo a variável dependente, e contínua, utilizou-se o teste de regressão linear múltipla, a qual a variável dependente era o logaritmo da razão entre o volume final e o volume inicial da lesão e as variáveis independentes foram a afetação intraventricular, o volume de edema na lesão inicial, a toma de antiagregantes, a contagem de plaquetas à admissão, a topografia da lesão e a história pessoal de eventos cardiovasculares prévios e dislipidemias.

Para concluir, verificou-se a relação das variáveis: sexo, idade, toma de antiagregantes, volume de edema na TC inicial, volume de hemorragia inicial, volume de lesão final, topografia da lesão e invasão intraventricular, com a sobrevivência no primeiro ano após o evento agudo e independência para as AVD. Para verificar se haveria diferença estatisticamente significativa entre as variáveis categóricas (sexo, toma de antiagregantes, topografia de lesão e invasão intraventricular) em relação à independência para as AVD e sobrevivência no 1º ano após o evento agudo, utilizou-se o teste chi-square (13), e para verificar se haveria diferença estatisticamente significativa entre as variáveis contínuas (idade, volume de edema na TC-CE inicial, volume de hemorragia inicial, volume de lesão final) em relação à independência para as AVD e sobrevivência no 1º ano após o evento agudo, utilizaram-se testes T-student para amostras independentes.

Resultados

De um total de 146 doentes que se apresentaram com AVC hemorrágico entre janeiro de 2008 e abril de 2012, 29 foram excluídos por não apresentarem TC de controlo sem hemorragia, 66 foram excluídos por óbito antes que se pudesse obter TC de controlo sem hemorragia, e 1 doente foi excluído por apresentar hemorragia subaracnoídea.

Relação entre lesão inicial e lesão final na TC

A figura 1 representa a relação entre o volume de lesão inicial e o volume de lesão final medidos em TC-CE, cuja reta corresponde à função $Y = 0,618X - 0,065$. Ou seja, por cada aumento de 1 mL do logaritmo do volume de lesão inicial, o logaritmo do volume de lesão final aumenta 0,618 mL. E esta relação é estatisticamente significativa pois $p < 0,001$.

A correlação linear é de 0,356, o que significa que o volume de lesão inicial explica cerca de 35,6% da variância do volume de lesão final. Logo existem mais variáveis que contribuem para a variância do volume de lesão final.

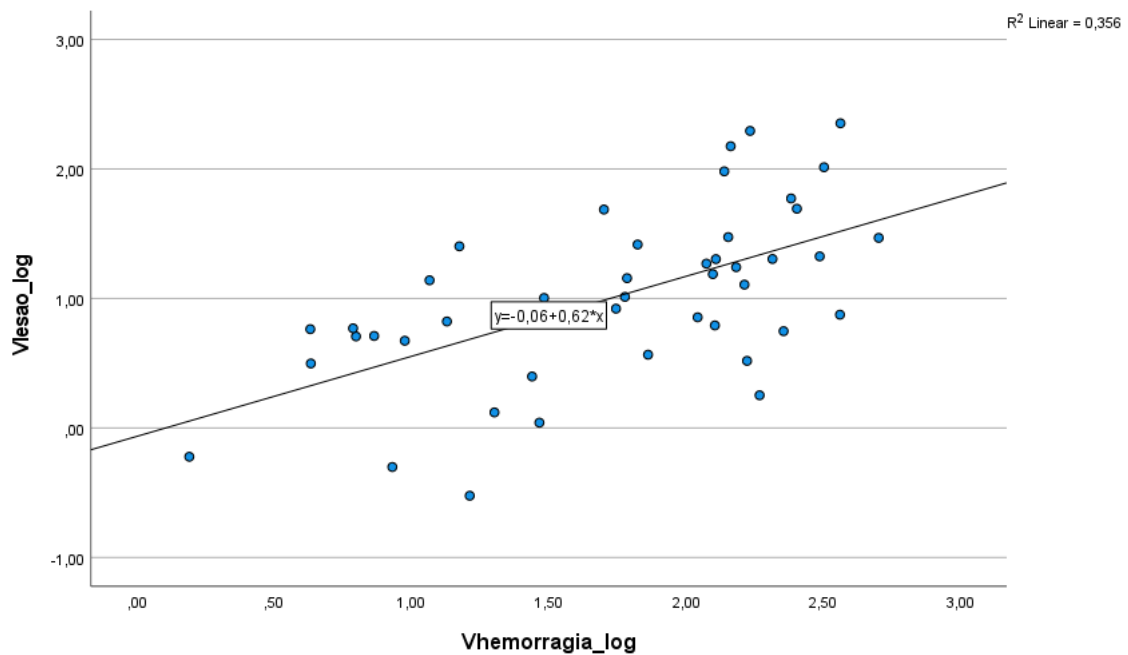
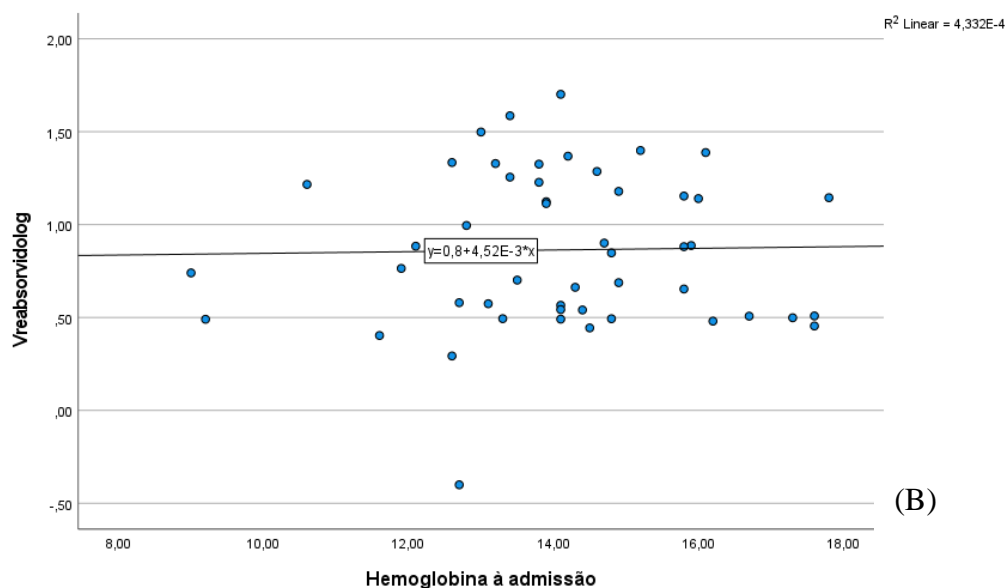
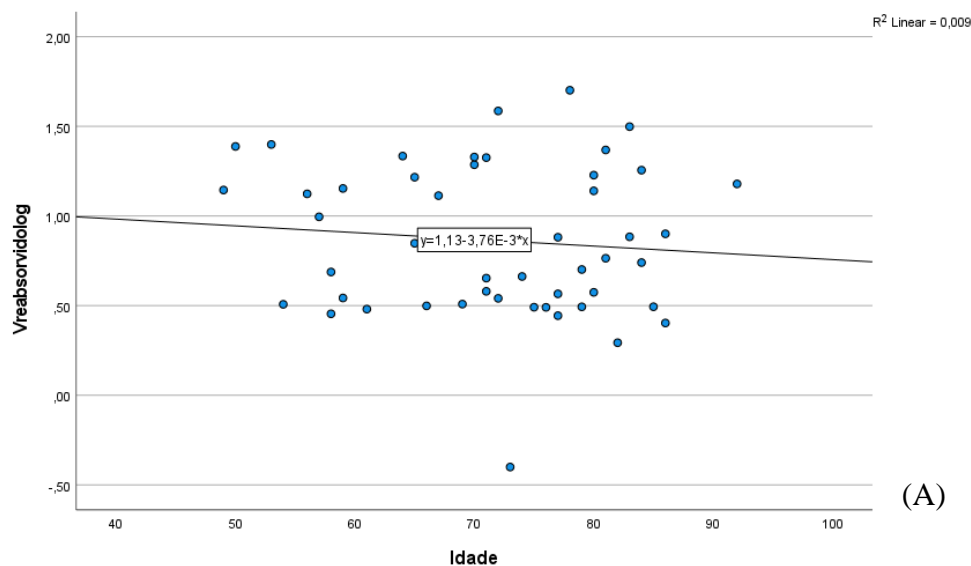


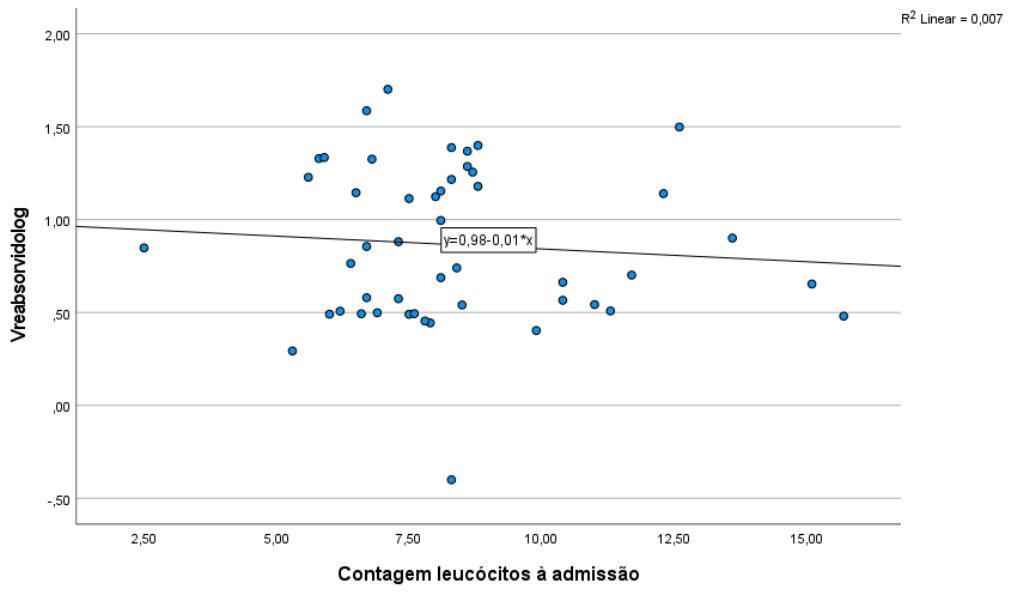
Figura 1 - Relação entre Volume de lesão inicial (Vhemorragia_log) e Volume de lesão final (Vlesao_log)

Relação entre as variáveis secundárias contínuas e volume de reabsorção.

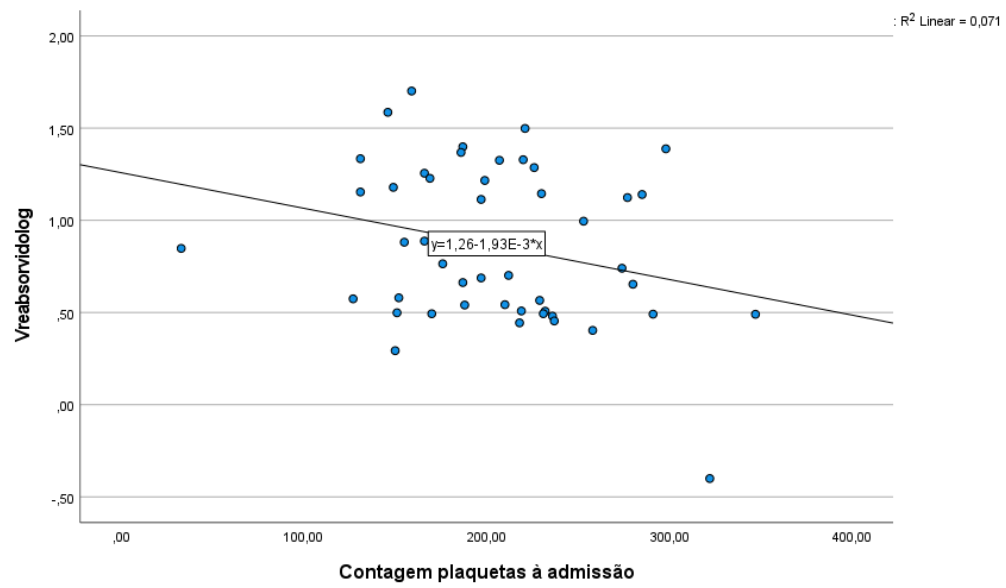
Os gráficos 2. A-H representam a relação das variáveis secundárias contínuas: idade; hemoglobina medida à admissão; contagem de leucócitos à admissão; contagem de plaquetas à admissão; tempo de protrombina medido à admissão; tempo de tromboplastina parcial ativado medido à admissão; fibrinogênio medido à admissão e volume de edema medido na lesão inicial; com o volume reabsorvido. Destas, as variáveis que se destacam por apresentarem um impacto significativo na variância do volume de reabsorção são: a contagem de plaquetas medidas à admissão, quanto maior, menor o volume de reabsorção (*p-value* 0,061), e o volume de edema perihematoma medido na lesão inicial, que quanto maior, maior terá sido o volume de reabsorção (*p-value* <0,001).

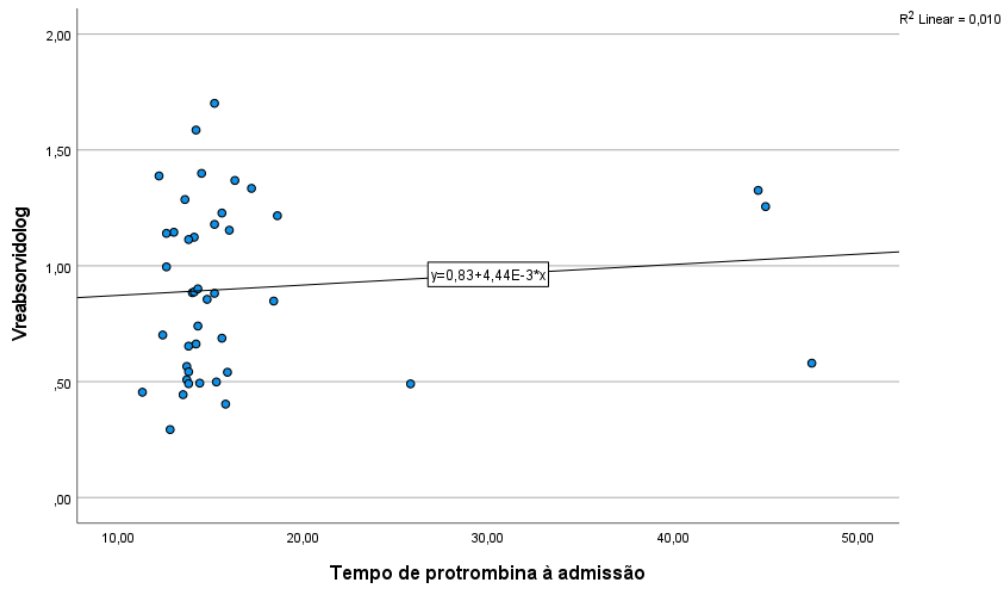


(C)

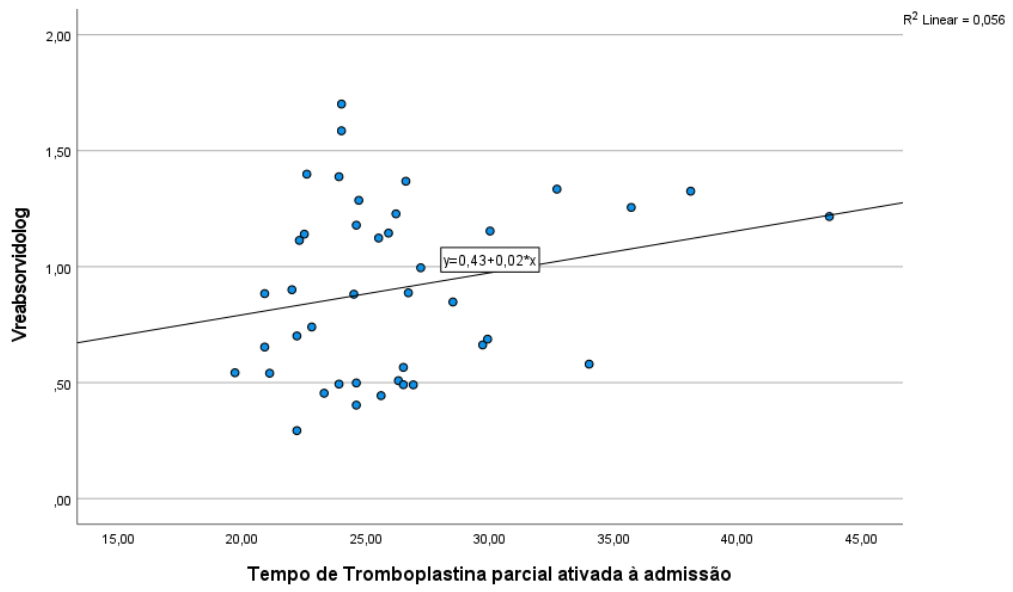


(D)



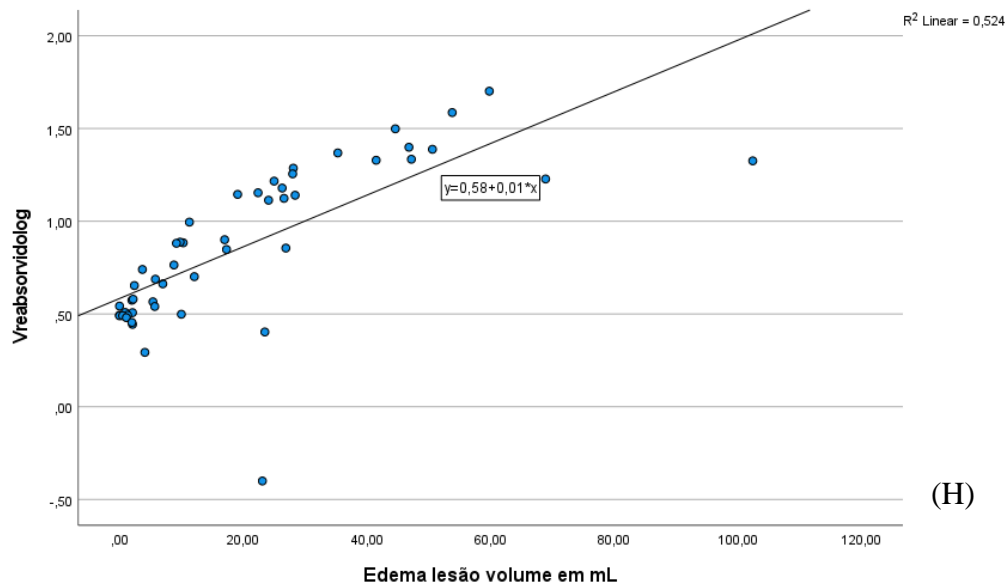
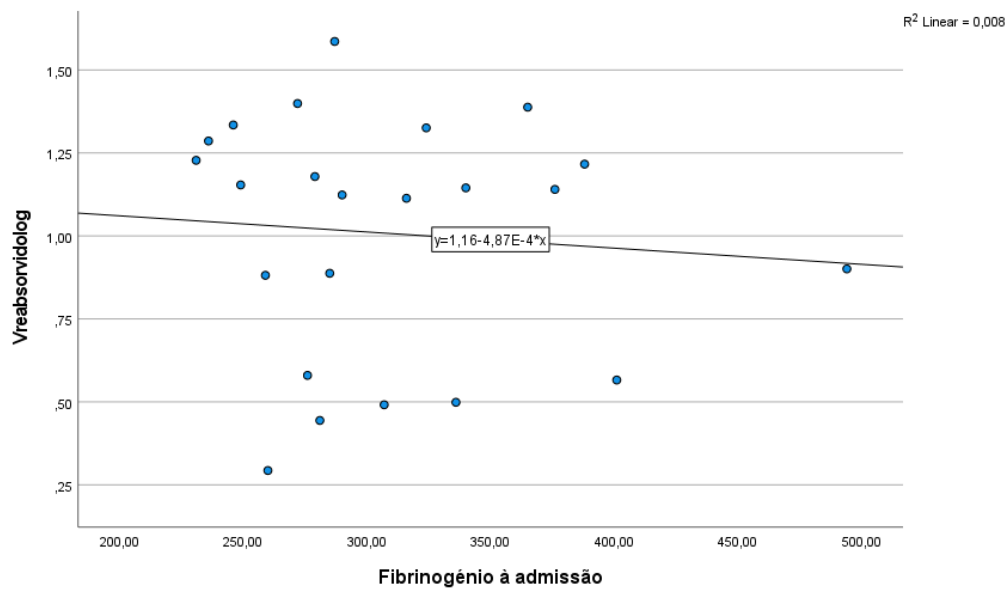


(E)



(F)

(G)



(H)

Figuras 2. A-H: Relação entre variáveis contínuas e volume de reabsorção. A- Relação entre idade e volume de reabsorção (p-value: 0,506). B- Relação entre hemoglobina e volume de reabsorção (p-value: 0,886). C- Relação entre leucócitos à admissão e volume de reabsorção (p-value: 0,565). D- Relação entre plaquetas à admissão e volume de reabsorção (**p-value: 0,061**). E- Relação entre tempo de protrombina e volume de reabsorção (p-value: 0,524). F- Relação entre tempo de tromboplastina parcial ativada e volume de reabsorção (p-value: 0,135). G - Relação entre fibrinogênio à admissão e volume de reabsorção (p-value: 0,687). H - Relação entre edema perihematoma e volume de reabsorção (**p-value: <0,001**).

Relação entre as variáveis secundárias categóricas e volume de reabsorção.

A tabela 1 representa a relação das variáveis secundárias categóricas: sexo; diagnóstico prévio de diabetes mellitus; diagnóstico prévio de hipertensão arterial; dislipidemias; eventos cardiovasculares prévios; toma habitual de anticoagulantes e de antiagregantes; afetação intraventricular; e topografia; com o volume reabsorvido. Destas, as variáveis que se destacam por o volume de reabsorção apresentar uma diferença estatisticamente significativa nas suas categorias são: a toma habitual de antiagregantes (*p-value* 0,019), sendo que os doentes que faziam antiagregação apresentaram volumes de reabsorção maiores; e a presença de afetação intraventricular na lesão inicial (*p-value* 0,016), os doentes que apresentavam afetação intraventricular sofreram também volumes de reabsorção maiores.

Variáveis		Volume de reabsorção		
		Média (Volume mL)	Mediana (mL)	<i>p-value</i>
Sexo	Homem (n = 30)	9,423 ± 12,231	4,330	0,843*
	Mulher (n = 20)	5,897 ± 6,411	3,492	
Diabetes	Sem diagnóstico (n = 35)	8,264 ± 10,565	4,612	0,386*
	Com diagnóstico (n = 14)	7,184 ± 10,575	1,201	
HTA	Sem diagnóstico (n = 4)	5,786 ± 5,052	5,472	0,959*
	Com diagnóstico (n = 46)	8,206 ± 10,719	3,492	
Dislipidemias	Sem diagnóstico (n = 28)	9,440 ± 12,060	4,635	0,596*
	Com diagnóstico (n = 21)	5,975 ± 7,713	2,030	
Evento CV prévio	Sem evento (n = 43)	8,456 ± 10,845	4,612	0,732*
	Com evento (n = 6)	4,365 ± 6,815	1,736	
Antiagregantes	Sem antiagregantes (n = 40)	6,331 ± 8,616	2,656	0,019*
	Com antiagregantes (n = 10)	14,737 ± 14,174	15,138	
Anticoagulantes	Sem anticoagulantes (n = 46)	8,100 ± 10,633	4,109	1,000*
	Com anticoagulantes (n = 4)	7,005 ± 7,669	6,453	
Afetação intraventricular	Sem afetação intraventricular (n = 38)	6,867 ± 10,894	1,951	0,016*
	Com afetação intraventricular (n = 12)	11,641 ± 7,803	11,460	
Topografia	Lobar (n = 10)	11,102 ± 16,456	2,162	0,651**
	Profundo (n = 36)	7,663 ± 8,577	4,635	
	Fossa Posterior (n = 4)	3,438 ± 4,932	1,128	

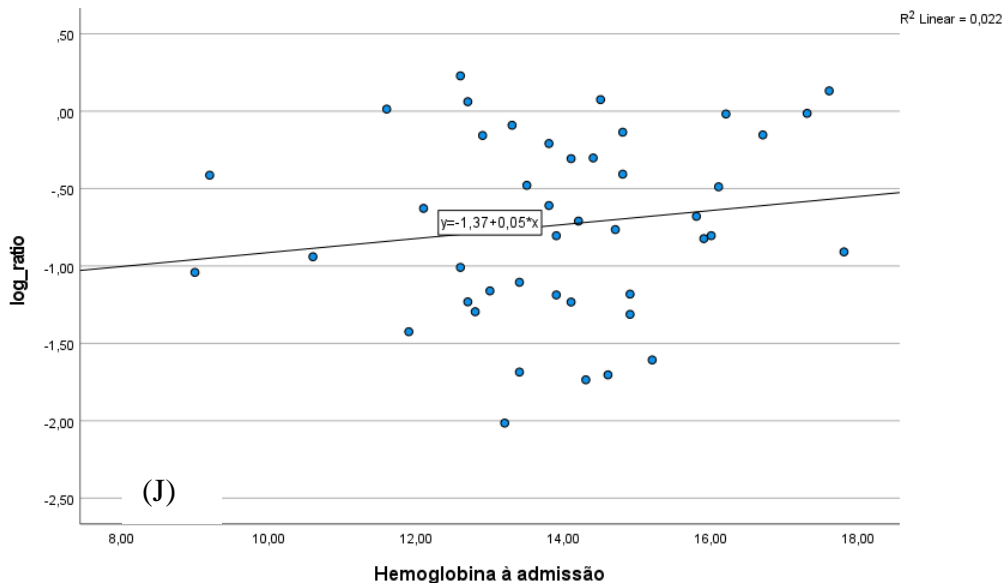
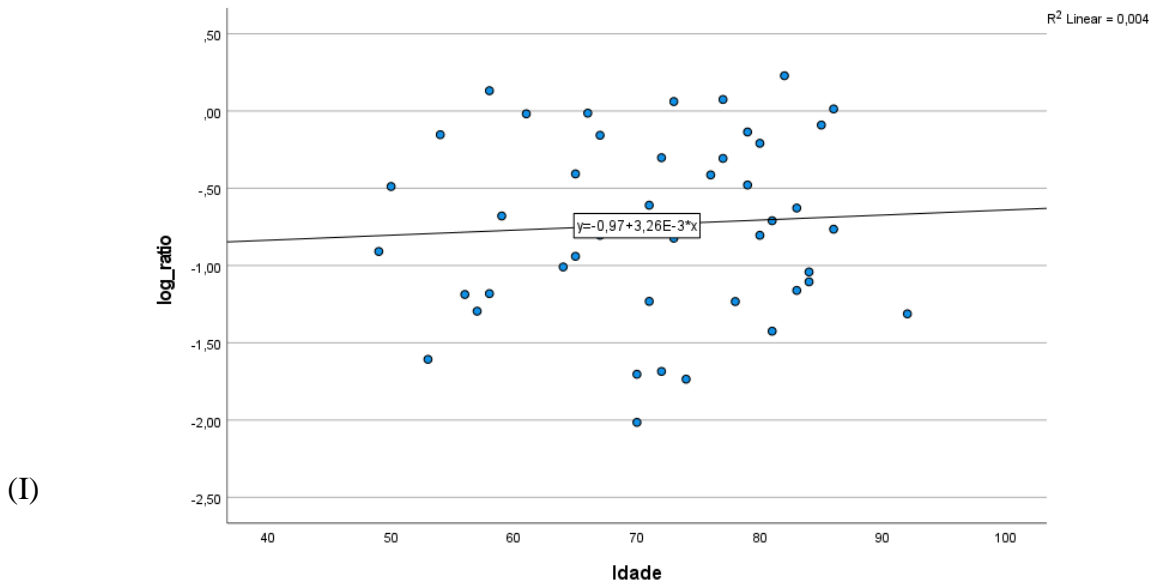
Tabela 1 – Relação entre variáveis categóricas e Volume de reabsorção

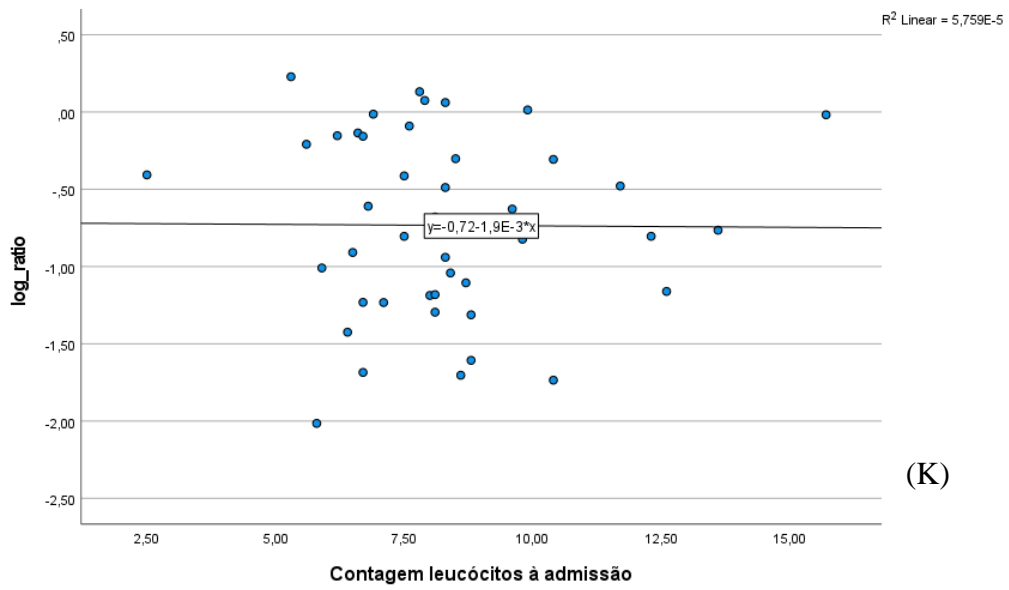
* Teste Mann-Whitney

** Teste Kruskal - Wallis

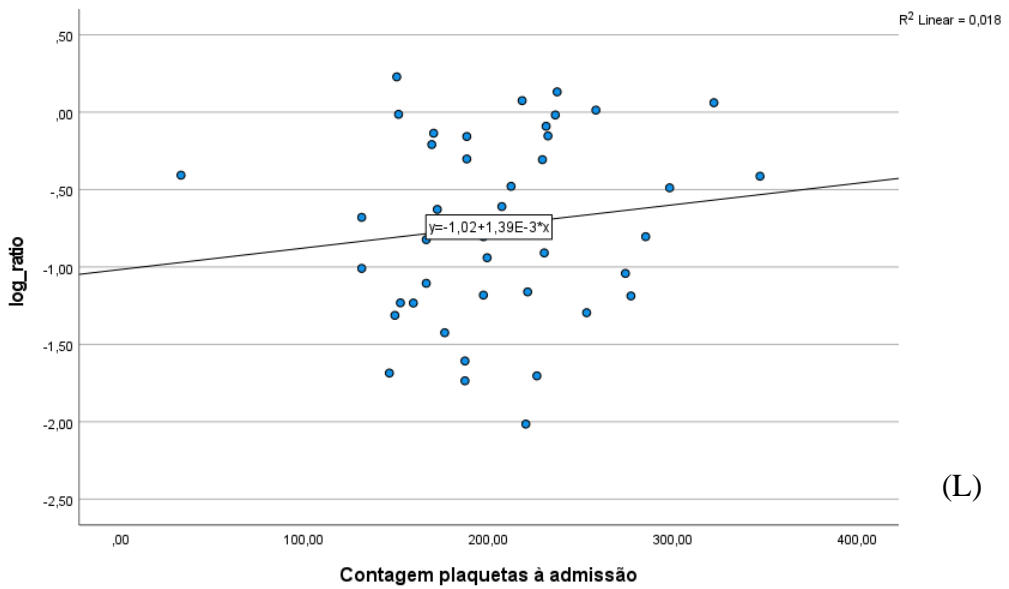
Relação entre as variáveis secundárias contínuas e a razão entre os volumes de lesão inicial e final.

Os gráficos 2. I-P representam a relação das variáveis secundárias contínuas: idade; hemoglobina medida à admissão; contagem de leucócitos à admissão; contagem de plaquetas à admissão; tempo de protrombina medido à admissão; tempo de tromboplastina parcial ativado medido à admissão; fibrinogénio medido à admissão e volume de edema medido na lesão inicial; com a razão entre os volumes de lesão inicial e final. Destas, a variável que se destaca por apresentar um impacto significativo na variância da razão entre os volumes de lesão inicial e final é: o volume de edema medido na lesão inicial (*p-value* 0,05), que quanto maior, menor terá sido a razão entre os volumes de lesão inicial e final.

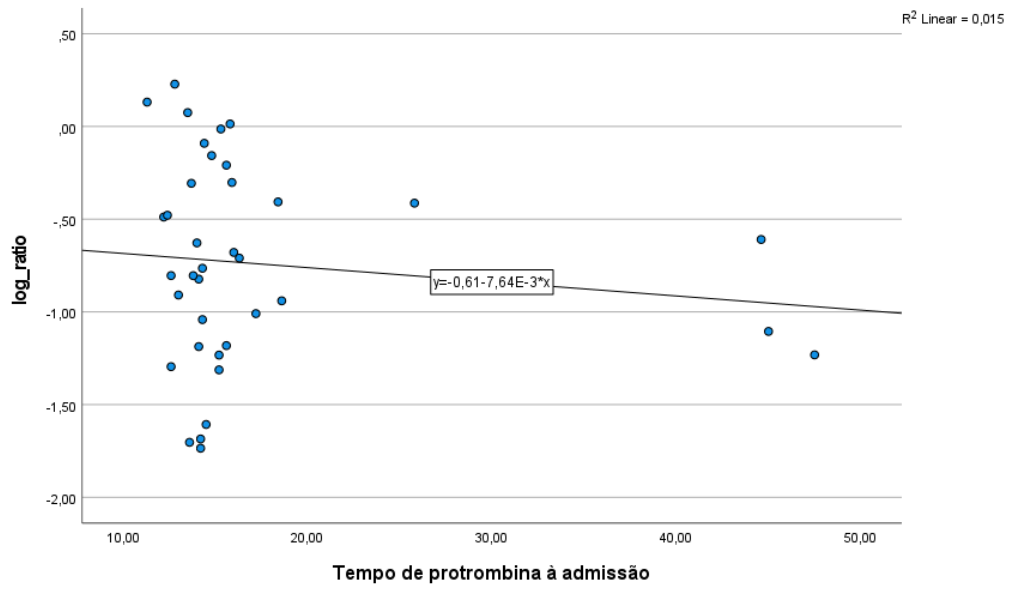




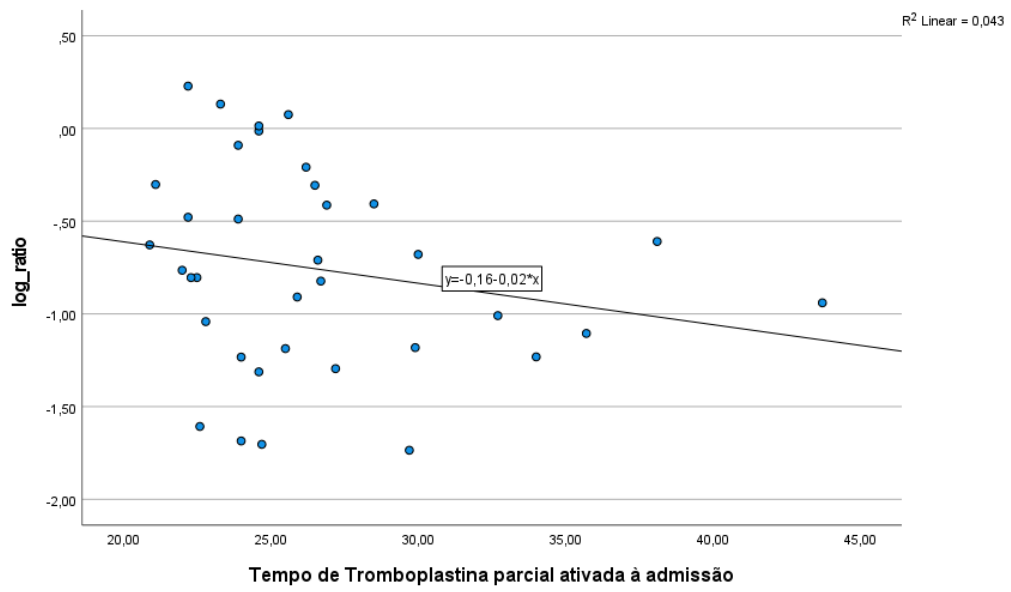
(K)



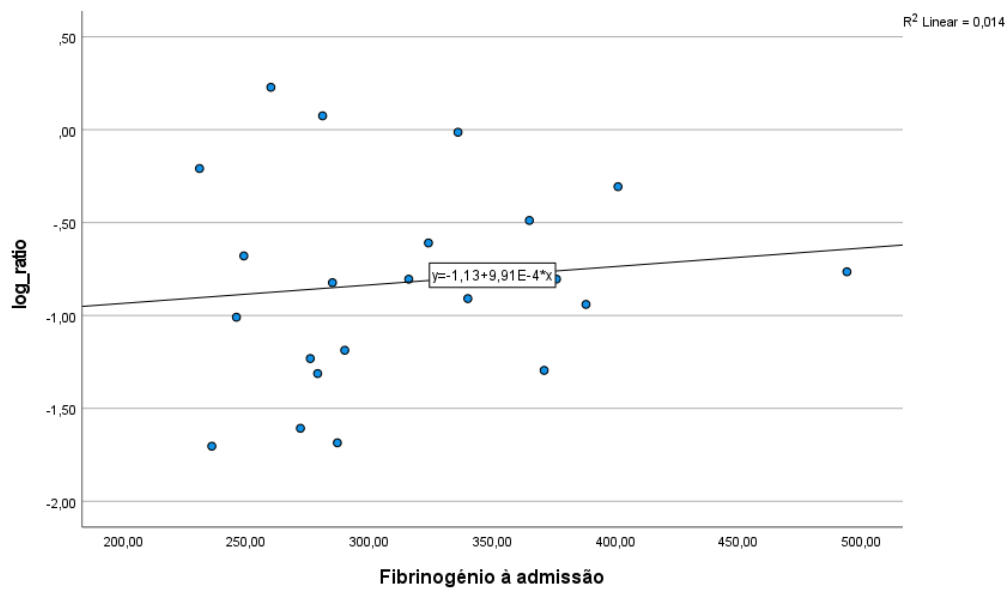
(L)



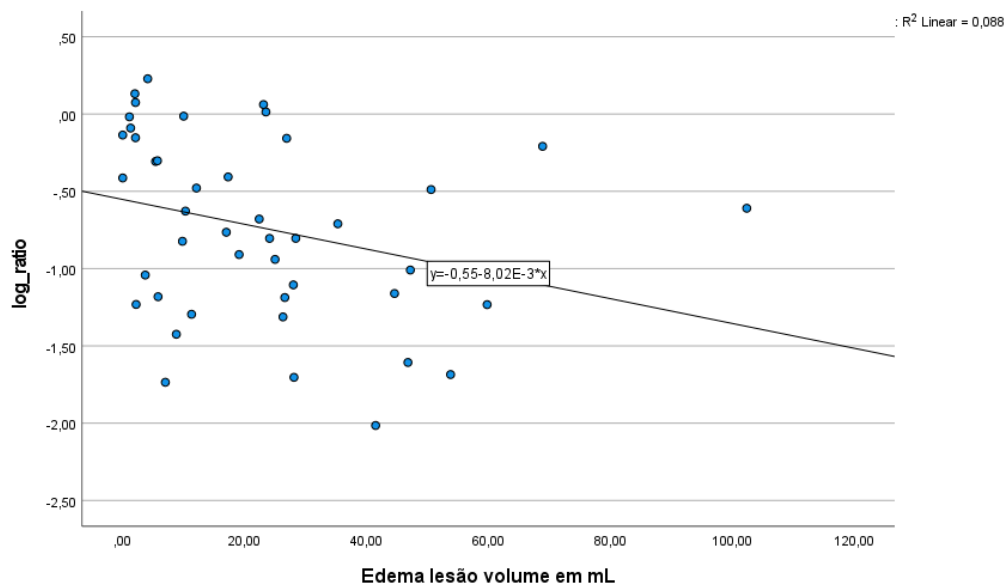
(M)



(N)



(O)



(P)

Figuras 2. I-P: Relação entre variáveis contínuas e razão do volume reabsorvido. I- Relação entre idade e razão volume reabsorvido (p-value: 0,694). J- Relação entre hemoglobina e razão volume reabsorvido (p-value: 0,339). K- Relação entre leucócitos à admissão e razão volume reabsorvido (p-value: 0,961). L- Relação entre plaquetas à admissão e razão volume reabsorvido (p-value: 0,385). M- Relação entre tempo de protrombina e razão volume reabsorvido (p-value: 0,464). N- Relação entre tempo de tromboplastina parcial ativada e razão volume reabsorvido (p-value: 0,228). O – Relação entre fibrinogénio à admissão e razão volume reabsorvido (p-value: 0,603). P – Relação entre edema perihematoma e razão volume reabsorvido (**p-value: 0,05**).

Relação entre as variáveis secundárias categóricas e a razão entre os volumes de lesão inicial e final.

A tabela 2 representa a relação das variáveis secundárias categóricas: sexo; diagnóstico prévio de diabetes mellitus; diagnóstico prévio de hipertensão arterial; dislipidemias; eventos cardiovasculares prévios; toma habitual de anticoagulantes e de antiagregantes; afetação intraventricular; e topografia; com a razão entre os volumes de lesão inicial e final. Destas, as variáveis que se destacam pela razão entre os volumes de lesão inicial e final apresentar uma diferença estatisticamente significativa nas suas categorias são: o diagnóstico prévio de dislipidemias, sendo que os doentes sem diagnóstico apresentaram uma maior razão de volumes de lesão final e inicial (*p-value* 0,065), a toma habitual de antiagregantes (*p-value* 0,084), sendo que os doentes que faziam antiagregação apresentaram uma menor razão entre os volumes de lesão inicial e final, a história de eventos cardiovasculares prévios (*p-value* 0,022), a qual, os doentes com história negativa, apresentaram uma maior razão entre os volumes de lesão final e inicial, e a topografia da lesão inicial, onde as lesões na região lobar apresentaram a maior razão de volume inicial e final, e as lesões na fossa posterior a menor razão.

Variáveis		Razão Vlesão final/Vlesão inicial		
		Média	Mediana	<i>p-value</i>
Sexo	Homem (n = 30)	0,371 ± 0,408	0,184	0,357*
	Mulher (n = 20)	0,289 ± 0,441	0,085	
Diabetes	Sem diagnóstico (n = 35)	0,307 ± 0,373	0,123	0,479*
	Com diagnóstico (n = 14)	0,431 ± 0,531	0,176	
HTA	Sem diagnóstico (n = 4)	0,219 ± 0,196	0,218	0,899*
	Com diagnóstico (n = 46)	0,349 ± 0,432	0,154	
Dislipidemias	Sem diagnóstico (n = 28)	0,402 ± 0,434	0,204	0,065*
	Com diagnóstico (n = 21)	0,262 ± 0,403	0,065	
Evento CV prévio	Sem evento (n = 43)	0,381 ± 0,436	0,172	0,022*
	Com evento (n = 6)	0,061 ± 0,934	0,028	
Antiagregantes	Sem antiagregantes (n = 40)	0,394 ± 0,449	0,157	0,084*
	Com antiagregantes (n = 10)	0,117 ± 0,122	0,054	
Anticoagulantes	Sem anticoagulantes (n = 46)	0,355 ± 0,431	0,157	0,541*
	Com anticoagulantes (n = 4)	0,143 ± 0,163	0,069	
Afetação intraventricular	Sem afetação intraventricular (n = 38)	0,364 ± 0,468	0,095	0,475*
	Com afetação intraventricular (n = 12)	0,257 ± 0,188	0,184	
Topografia	Lobar (n = 10)	0,598 ± 0,442	0,715	0,029**
	Profundo (n = 36)	0,256 ± 0,406	0,111	
	Fossa Posterior (n = 4)	0,163 ± 0,233	0,079	

Tabela 2 – Relação entre as variáveis categóricas e razão do volume reabsorvido.

* Teste Mann-Whitney

** Teste Kruskal - Wallis

Em suma, as variáveis secundárias que contribuem para o volume de lesão final na TC-CE são a afetação intraventricular, o volume de edema na lesão inicial, a toma de antiagregantes, a contagem de plaquetas à admissão, a topografia da lesão e a história pessoal de eventos cardiovasculares prévios e dislipidemias.

Destas variáveis, as que contribuem de facto para a percentagem de volume reabsorvido, são a toma habitual de antiagregantes (*p-value* 0,024 (<0,05)), e o volume de edema medido na lesão inicial (*p-value* 0,068), sendo que quanto mais elevadas forem estas, maior irá ser a percentagem de volume reabsorvido. Das duas, o volume de edema medido na lesão inicial (coeficiente padronizado em valor absoluto de 0,283) parece ter maior impacto do que a toma de antiagregantes na percentagem de volume reabsorvido (coeficiente padronizado em valor absoluto de 0,258).

Impacto das variáveis estudadas na sobrevivência e grau de independência desta população.

Em relação à independência do doente para as AVD após o evento agudo, e como se pode verificar na tabela 3, apenas a topografia da lesão apresentou uma diferença estatisticamente significativa entre as topografias lobar, profundo e fossa posterior e independência para as AVD (*p-value* 0,034), havendo uma associação moderada entre as duas variáveis (V de Cramer 0,378) (14), sendo que 100% dos doentes com lesão na fossa posterior ficaram dependentes para as AVD e apenas 30% dos doentes com lesão na região lobar ficaram dependentes para as AVD. Nenhuma das outras variáveis estudadas apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação à independência para as AVD. O mesmo acontece para a sobrevivência no 1º ano após o evento agudo (tabela 4), onde a única variável que se destaca é a topografia da lesão (*p-value* 0,032), havendo uma associação moderada entre as duas variáveis (V de Cramer 0,464), a que parece ter pior prognóstico em termos de sobrevida é também a lesão localizada na fossa posterior, onde 50% dos doentes não sobreviveram ao primeiro ano após o evento agudo, 100% dos doentes com lesão localizada na região lobar sobreviveram ao primeiro ano após o evento agudo.

		Independência para as AVD		
		Dependente AVD (n = 31)	Independente AVD (n = 19)	p-value (V de Cramer)
Antiagregantes^a	Não (n = 40)	24	16	0,827 (0,082)
	Sim (n = 10)	7	3	
Sexo^a	Homem (n = 30)	18	12	0,774 (0,050)
	Mulher (n = 20)	13	7	
Afetação intraventricular^a	Não (n = 38)	21	17	0,160 (0,247)
	Sim (n = 12)	10	2	
Topografia^a	Lobar (n = 10)	3 (30%)	7 (70%)	0,034 (0,378 - moderado)
	Profundo (n = 36)	24 (66,7%)	12 (33,3%)	
	Fossa Posterior (n = 4)	4 (100%)	0 (0%)	
Edema perilesional^b		22,535 ± 24,653 mL	16,205 ± 14,657 mL	0,316
Volume lesão inicial^b		11,334 ± 13,104 mL	9,436 ± 9,121 mL	0,583
Volume lesão final^b		2,591 ± 4,892 mL	2,615 ± 4,781 mL	0,987
Idade^b		72,260 ± 10,764 anos	70,470 ± 10,437 anos	0,568

Tabela 3 - Relação entre variáveis e independência para as AVD. a – Utilizou-se teste chi-square para ver se há diferença estatisticamente significativa entre as variáveis categóricas. b – Teste t-student para amostras independentes para avaliação diferença estatisticamente significativa entre grupos.

		Sobrevida 1º ano após evento agudo		
		Não (n = 4)	Sim (n = 46)	p-value (V de Cramer)
Antiagregantes^a	Não (n = 40)	4	36	0,696 (0,147)
	Sim (n = 10)	0	10	
Sexo^a	Homem (n = 30)	1	29	0,338 (0,211)
	Mulher (n = 20)	3	17	
Afetação intraventricular^a	Não (n = 38)	2	36	0,510 (0,180)
	Sim (n = 12)	2	10	
Topografia^a	Lobar (n = 10)	0 (0%)	10 (100%)	0,032 (0,464)
	Profundo (n = 36)	2 (5,6%)	34 (94,4%)	
	Fossa Posterior (n = 4)	2 (50%)	2 (50%)	
Edema perilesional^b		10,000 ± 12,342 mL	21,011 ± 21,944 mL	0,330
Volume lesão inicial^b		4,209 ± 5,749 mL	11,170 ± 11,939 mL	0,257
Volume lesão final^b		1,648 ± 0,806 mL	2,683 ± 4,997 mL	0,684
Idade^b		79,000 ± 2,449 anos	70,930 ± 10,767 anos	0,145

Tabela 4 - Relação entre variáveis e independência para as AVD. a – Utilizou-se teste chi-square para ver se há diferença estatisticamente significativa entre as variáveis categóricas. b – Teste t-student para amostras independentes para avaliação diferença estatisticamente significativa entre grupos.

Discussão

Em suma, este estudo pretende estabelecer uma relação entre o volume de hemorragia inicial e o volume de lesão final em doentes que sofreram um AVC hemorrágico do tipo intraparenquimatoso. Atendendo aos resultados da regressão linear entre estas duas variáveis, conclui-se que quanto maior o volume de hemorragia inicial, maior irá ser o volume de lesão final, como expetável. Porém, a variância do volume de hemorragia inicial contribui apenas em 35,6% para a variância do volume da lesão final, o que sugere que há outras variáveis que contribuem para o volume de lesão final.

Quando se verificou quais as variáveis que contribuíram para esse volume final de lesão, os resultados destacaram a influência do volume do edema peri-hematoma, a toma habitual de antiagregantes, a expansão intraventricular do hematoma, a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e diagnóstico prévio de dislipidemias, a contagem de plaquetas à admissão e a topografia da lesão.

Em relação ao edema no hematoma inicial, verificou-se que quanto maior o seu volume, maior será o volume reabsorvido e por isso a lesão final irá apresentar um menor volume, o que parece ser controverso, atendendo a que um edema peri-hematoma de maiores dimensões está associado a piores prognósticos (15). Atendendo à fisiopatologia deste processo, o edema peri-hematoma gera-se devido a mecanismos citotóxicos e vasogénicos (16), caracterizados por uma resposta inflamatória onde ocorre ativação de várias citocinas e quimiocinas, ativação de células da microglia e astrócitos pela trombina e ativação da cascata de complemento, o que poderá passar por uma resposta compensatória com ativação da microglia do tipo M2, responsável pela clearance endógena do hematoma, e também por uma promoção dos mecanismos anti-inflamatórios e regenerativos (16). Um estudo que utiliza espectroscopia por ressonância magnética em porcos parece indicar que a presença de edema peri-hematoma apresentou mais tecido com lesão reversível em comparação aos tecidos circundantes sem edema, sendo que a presença de edema funcionou como um tampão protetor para a lesão irreversível (17).

Os doentes que tomavam antiagregantes como medicação habitual, apresentaram também maiores volumes de reabsorção, e assim, menores volumes de lesão final. Tal poderá dever-se ao efeito anti-inflamatório que alguns antiagregantes apresentam, como é o caso da aspirina, que poderá evitar destruição celular, e também devido à sua ação principal, isto é, inibir a agregação plaquetária, evitando nomeadamente a trombose arterial (18), através da inibição da síntese de tromboxano A₂, que induz a agregação plaquetária e é também um vasoconstritor potente, sendo que a inibição deste segundo efeito pela aspirina, poderá permitir um maior fluxo sanguíneo perilesional, permitindo desta forma uma reabsorção do hematoma e regeneração tecidual mais eficaz (19). Não existem muitos estudos sobre os efeitos dos antiagregantes nas hemorragias intracerebrais, porém o estudo RESTART, indica que estes poderão ser benéficos

tanto na prevenção primária, como na prevenção secundária destes doentes (18). Ainda assim, serão necessárias mais investigações sobre esta temática.

Verificou-se que os doentes cujo hematoma inicial se expandiu para o interior dos ventrículos, apresentaram um maior volume de reabsorção que os doentes sem expansão intraventricular. A razão pela qual os doentes com expansão da lesão para o sistema ventricular, apresentarem maiores volumes de reabsorção, poderá ser devido a um mecanismo de drenagem da hemorragia pelo sistema ventricular, porém se esse volume drenado for superior ao volume expelido pelo sistema ventricular, poderá ocorrer hidrocefalia, com todas as complicações que daí advêm. A expansão intraventricular está também associada a pior prognóstico (20,21).

Os doentes sem antecedentes de eventos cardiovasculares, como AVC do tipo isquémico ou enfarte agudo do miocárdio, apresentaram também uma maior razão entre volume de lesão final e inicial. Isto poderá dever-se ao facto dos doentes com história de eventos cardiovasculares prévios como enfarte agudo do miocárdio ou doença cerebrovascular estarem sujeitos a um regime de antiplaquetários como prevenção secundária (22,23), como supraexplicitado, a toma de antiplaquetários demonstrou volumes de reabsorção superiores em relação aos doentes que não tomavam estes fármacos. Todavia, os doentes com história de eventos cardiovasculares prévios apresentam maior probabilidade de virem a sofrer uma hemorragia intraparenquimatosa, particularmente nos doentes que fazem combinação dupla de antiagregantes ou antitrombóticos como prevenção de futuros eventos cardiovasculares (24).

Já os doentes sem história de dislipidemias apresentaram uma mediana superior de razão de volume final/inicial de lesão na TC-CE. A literatura não estabelece qualquer relação entre a presença de dislipidemias e a incidência de hemorragia intraparenquimatosa, com exceção do colesterol total. Um estudo realizado na China em 2019 estabelece alguma relação entre o colesterol total e AVC hemorrágico, afirmando que o risco de AVC hemorrágico era superior quando o colesterol total era inferior a 120 mg/dL (25). Ou seja, poderá haver alguma proteção deste parâmetro na hemorragia intraparenquimatosa, serão necessários mais estudos em sobre este tópico.

Os doentes com maiores contagens de plaquetas à admissão apresentaram menores volumes de reabsorção, o que vai de acordo com a questão da toma de antiagregantes, que inibem essencialmente a adesão plaquetária, e o volume de reabsorção. A razão pela qual isto ocorre poderá seguir a mesma lógica dos antiagregantes, ou seja, os doentes com menores contagens de plaquetas, poderão apresentar menor resposta destas à lesão tecidual provocada pela hemorragia, e assim poder-se-ão formar menos microtrombos e menos fenómenos de isquemia, permitindo uma regeneração tecidual mais sustentada. Alguns estudos, parecem também não estabelecer uma relação entre trombocitopenia e piores outcomes funcionais nos doentes com hemorragia intraparenquimatosa (26).

Em relação à topografia da lesão, parece que as lesões localizadas na região lobar estariam associadas a razões entre volume final e inicial superiores, e as lesões na fossa posterior associadas a razões mais baixas, apesar das hemorragias localizadas na fossa posterior estarem associadas a pior prognóstico, já que está associada a complicações como compressão da ponte e bulbo raquidiano, falência do centro respiratório, hidrocefalia aguda, entre outros (27). Apesar disso, e devido às potenciais complicações que as lesões nesta região encefálica desencadeiam, estas são mais frequentemente sujeitas a intervenções como drenagem ventricular externa ou craniectomia descompressiva suboccipital, o que poderá facilitar a drenagem do hematoma nesta localização (27,28). Contudo, a amostra em cada grupo topográfico deste estudo poderá ser demasiado reduzida para tirar conclusões sobre esta variável, pelo que serão necessários estudos com amostras de maior dimensão no futuro.

De todas estas variáveis, as que parecem contribuir de facto para o volume de lesão final, são então o volume de hemorragia inicial, o volume de edema na lesão inicial e a toma de antiagregantes, sendo que esta última parece ter mais impacto do que o volume de edema inicial. Contudo, devemos ter em consideração o tamanho reduzido da amostra e por isso, mais estudos devem ser realizados para investigar estas relações.

Em relação à sobrevivência no primeiro ano após o evento agudo e dependência para as AVD após o evento agudo, os resultados não demonstraram nenhum impacto significativo em qualquer das variáveis estudadas, com exceção da topografia da lesão, onde parece haver um pior prognóstico associado à região da fossa posterior e um melhor prognóstico associado à lesão na região lobar. Isto, poder-se-á dever ao facto, desta topografia não afetar funções mais primitivas, como o centro respiratório, localizado no tronco encefálico na fossa posterior e localizações importantes do trato corticoespinal como é o caso do membro posterior da cápsula interna na topografia profunda e que se associam a piores outcomes funcionais (29), sendo que a afetação do tálamo e da fossa posterior apresentam também maior taxa de mortalidade (29).

Conclusões

Em suma, este estudo estabelece uma clara relação entre o volume de hemorragia intraparenquimatosa inicial e o volume da lesão final na TC-CE, e ainda destaca outras variáveis a considerar para este volume final, como influência do volume do edema peri-hematoma, a toma habitual de antiagregantes, a expansão intraventricular do hematoma, a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios, o diagnóstico de dislipidemias, a topografia da lesão e a contagem de plaquetas à admissão. Os outcomes estudados apenas sofreram influência significativa da topografia da lesão. Estes resultados são corroborados pela literatura atual, apesar de esta ainda ser escassa.

Como limitações, destacam-se o reduzido tamanho da amostra, que muito se deveu aos poucos registos eletrónicos e realização de TC-CE de seguimento em muitos dos doentes analisados, assim como a impossibilidade de estabelecer uma relação temporal entre o volume de lesão inicial e a sua evolução, devido à inexistência de um protocolo que estabelecesse a realização de TC-CE em intervalos de tempo definidos, sendo que esta última poderia ser ultrapassada pela realização de um estudo prospetivo, protocolado. Devem por isso, realizar-se mais estudos com amostras de maior tamanho, em vários centros, para se estudar melhor estas relações, e assim permitir um cuidado de maior qualidade para estes doentes.

Referências bibliográficas

1. Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares. PROGRAMA NACIONAL PARA AS DOENÇAS CÉREBRO-CARDIOVASCULARES [Internet]. Lisboa; 2017 Sep [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-882061-pdf.aspx?v=%3d%3dDwAAAB%2bLCAAAAAAABAARYsZItzVUy81MsTU1MDAFAHzFEfkPAAA>
A
2. Ausman JI. SNI: Neurovascular, a supplement to Surgical Neurology International. 2016 [cited 2022 May 21]; Available from: <http://www.surgicalneurologyint.com>
3. Naghavi M, Alemu Abajobir A, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Ferede Abera S, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet [Internet]. 2017 [cited 2021 Dec 9];390:1151–210. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/>
4. Crichton SL, Bray BD, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CDA. Patient outcomes up to 15 years after stroke: Survival, disability, quality of life, cognition and mental health. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Oct 1;87(10):1091–8.
5. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Kleindorfer D, Moomaw CJ, et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. Neurology. 2006 Apr;66(8):1182–6.
6. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. International Journal of Stroke [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 Aug 24];9(7):840–55. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1111/ijss.12309?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed
7. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH Score. Stroke [Internet]. 2001 [cited 2022 May 21];32(4):891–6. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.STR.32.4.891>
8. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of Measuring Intracerebral Hemorrhage Volumes. Stroke [Internet]. 1996 [cited 2022 Mar 15];27(8):1304–5. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.str.27.8.1304>
9. Shafaat O, Sotoudeh H. Stroke Imaging. StatPearls [Internet]. 2022 May 8 [cited 2022 Aug 30]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546635/>

10. ICH Volume Calculator [Internet]. [cited 2022 Oct 27]. Available from: <https://www.omnicalculator.com/health/ich-volume>
11. Should I always transform my variables to make them normal? | University of Virginia Library Research Data Services + Sciences [Internet]. [cited 2022 Nov 12]. Available from: <https://data.library.virginia.edu/normality-assumption/>
12. Statistics - parametric and nonparametric - IBM Documentation [Internet]. [cited 2023 Feb 17]. Available from: <https://www.ibm.com/docs/en/db2woc?topic=procedures-statistics-parametric-nonparametric>
13. Hazra A, Gogtay N. Biostatistics Series Module 4: Comparing Groups – Categorical Variables. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Feb 5];61(4):385. Available from: </pmc/articles/PMC4966396/>
14. Cramér's V - IBM Documentation [Internet]. [cited 2023 Feb 17]. Available from: <https://www.ibm.com/docs/en/cognos-analytics/11.1.0?topic=terms-cramrs-v>
15. Yang J, Arima H, Wu G, Heeley E, Delcourt C, Zhou J, et al. Prognostic Significance of Perihematomal Edema in Acute Intracerebral Hemorrhage: Pooled Analysis from the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial Studies. *Stroke*. 2015 Apr 20;46(4):1009–13.
16. Chen Y, Chen S, Chang J, Wei J, Feng M, Wang R. Perihematomal Edema After Intracerebral Hemorrhage: An Update on Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Advances. [cited 2023 Jan 14]; Available from: www.frontiersin.org
17. Popa-Wagner A, Liu D, Cao G, Haque ME, Haque@uth ME, Gabr RE, et al. Serial Metabolic Evaluation of Perihematomal Tissues in the Intracerebral Hemorrhage Pig Model. 2019 [cited 2023 Jan 14]; Available from: www.frontiersin.org
18. Al-Shahi Salman R, Dennis M, Sandercock P, Sudlow C, Wardlaw J, Whiteley W, et al. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *The Lancet* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 14];393:2613–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
19. Goodman LS, Gilman A. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. 11th ed. Laurence B, Parker K, Blumenthal D, Buxton I, editors. United States of America: McGraw-Hill ; 2008. 961–963 p.
20. Roh DJ, Asonye IS, Carvalho Poyraz F, Magid-Bernstein JR, Joiner EF, Avadhani R, et al. Intraventricular Hemorrhage Expansion in the CLEAR III Trial: A Post Hoc Exploratory

Analysis. Stroke [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Jan 17];53(6):1847–53. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.121.037438>

21. Li Q, Li R, Zhao LB, Yang XM, Yang WS, Deng L, et al. Intraventricular Hemorrhage Growth: Definition, Prevalence and Association with Hematoma Expansion and Prognosis. Neurocrit Care [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Jan 17];33(3):732–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-020-00958-8>

22. Clin Proc M, O JH, Carter MD, Lavie CJ. CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases: A Practical Evidence-Based Approach SymPOSIUm ON CARDIOVASCULAR DISEASES. 2009 [cited 2023 Feb 18]; Available from: www.mayoclinicproceedings.com

23. Visseren F. Matthias Michal 11 (Germany). Konstantinos P Tsioufis [Internet]. [cited 2023 Feb 18];5. Available from: www.escardio.org/guidelines

24. Ducrocq G, Amarenco P, Labreuche J, Alberts MJ, Mas JL, Ohman EM, et al. A history of stroke/transient ischemic attack indicates high risks of cardiovascular event and hemorrhagic stroke in patients with coronary artery disease. Circulation [Internet]. 2013 Feb 12 [cited 2023 Jan 17];127(6):730–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circulationaha.112.141572>

25. Gu X, Li Y, Chen S, Yang X, Liu F, Li Y, et al. Association of lipids with ischemic and hemorrhagic stroke a prospective cohort study among 267 500 Chinese. Stroke [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Feb 18];50(12):3376–84. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/STROKEAHA.119.026402>.

26. Mrochen A, Sprügel MI, Gerner ST, Sembill JA, Lang S, Lücking H, et al. Thrombocytopenia and Clinical Outcomes in Intracerebral Hemorrhage: A Retrospective Multicenter Cohort Study. Stroke [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 17];611–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.120.031478>

27. Luney MS, English SW, Longworth A, Simpson J, Gudibande S, Matta B, et al. Acute Posterior Cranial Fossa Hemorrhage—Is Surgical Decompression Better than Expectant Medical Management? Neurocrit Care [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Feb 18];25(3):365. Available from: <http://pmc/articles/PMC5138260/>

28. Broderick JP, Adams HP, Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. Stroke [Internet]. 1999 [cited 2023 Feb 18];30(4):905–15. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.STR.30.4.905>

29. Delcourt C, Sato S, Zhang S, Sandset EC, Zheng D, Chen X, et al. Intracerebral hemorrhage location and outcome among INTERACT2 participants. *Neurology* [Internet]. 2017 Apr 4 [cited 2023 Jan 17];88(15):1408. Available from: [/pmc/articles/PMC5386433/](#)