



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Fatores Associados a Expansão do Hematoma Intracerebral após Acidente Vascular Hemorrágico Estudo Retrospectivo**

**Pedro Gonçalo de André e Alves Silva**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Francisco José Alvarez Perez

**Covilhã, Maio de 2016**



# Dedicatória

Aos meus pais,

pelo amor, esforço e atenção

que nunca deixaram de proporcionar.



# Agradecimentos

Chegado o fim deste projeto, a lista de pessoas sem os quais este trabalho não podia existir atingiu um nível crítico, e aqui ficam os sinceros agradecimentos a todos os que tomaram parte do seu tempo para me guiar quando fiquei perdido, ouvir quando estava fiqui cansado e celebrar quando se abriu o caminho.

Agradeço ao Dr. Francisco Alvarez pela sua orientação ao longo de todo o trabalho, pela rapidez de resposta, disponibilidade e pelo seu conhecimento clínico, científico e estatístico.

Agradeço ao Serviço de AVC do CHCB, por abrirem as portas a este estudo, e em especial ao Sr. Carlos Lourenço pela prestação no processo de recolha de dados.

Agradeço ao Departamento de Apoio à Investigação do CHCB, por agilizarem todo o processo necessário à iniciação deste trabalho, sempre com prontidão e simpatia.

Agradeço ao meu irmão, por ouvir e apoiar os planos mais ambiciosos e estranhos que me passavam pela cabeça ao longo de todo o processo, muitos que acabaram sem concretização, e por sempre estar disposto a ajudar.

Agradeço meus pais, à minha família, e todos os meus amigos, pelo apoio em momentos difíceis e pela partilha dos momentos mais eufóricos.



# Resumo

**Introdução:** A Hemorragia Intracerebral corresponde a até 15% de todos os Acidentes Vasculares Cerebrais, e apresenta elevada mortalidade. A expansão do volume hemorrágico após a primeira Tomografia Computorizada ocorre em até 32% dos pacientes e está associada a pior prognóstico de sobrevivência e independência. Até à data estudos de intervenções para diminuir a ocorrência desta complicação não têm produzido benefícios clínicos, apesar de diminuírem efetivamente a expansão. A ausência de critérios estabelecidos para identificar subgrupos em maior risco de expansão do hematoma e como tal maior probabilidade de resposta clínica às intervenções pode explicar estes resultados. O objetivo deste estudo é a identificação de fatores de risco clinicamente acessíveis para expansão do hematoma que permitam identificar doentes com maiores probabilidades de benefício com tratamento.

**Métodos:** Recolheram-se no estudo todos os doentes com diagnóstico de “Hemorragia Intracerebral” que estiveram internados na Unidade de Acidente Vascular Cerebral do Centro Hospitalar Cova da Beira entre 1 de Janeiro de 2013 e 31 de Dezembro de 2014. Excluíram-se pacientes com hemorragia subdural ou subaracnoidea pura, hemorragia secundária a evento isquémico, e hemorragia secundária a neoplasia. Da população inserida no estudo foram recolhidas variáveis imagiológicas, clínicas e analíticas e avaliadas para associação com ocorrência de expansão de hematoma.

**Resultados:** Dos 43 casos em que foi possível o seguimento do volume hemorrágico, ocorreu expansão em 41,9% (18 casos). O grupo com expansão do hematoma apresentou valores medianos superiores de pressão arterial diastólica (84,0 contra 78,0 mmHg;  $p=0,033$ ), aspartato aminotransferase (33,0 contra 24,0 U/L;  $p=0,010$ ), lactato desidrogenase (480,5 contra 368,0 U/L;  $p=0,002$ ), volume inicial de hematoma (21,04 contra 8,18 mL;  $p=0,013$ ), volume inicial de edema vasogénico (15,25 contra 5,26 mL;  $p=0,005$ ) e desvio da linha mediana (5,72 contra 2,72 mm;  $p=0,000$ ). A ocorrência de expansão foi mais frequente em pacientes com desenvolvimento de infeção (44,4% contra 12,0%;  $p=0,031$ ) e hidrocefalia (33,3% contra 0%;  $p=0,003$ ) ao longo do internamento, e falecimento (38,9% contra 8,0%;  $p=0,023$ ). Em modelo de regressão logística, foram preditores de expansão o desvio da linha mediana (odds ratio: 5,181 com  $p=0,05$ ) e os valores de aspartato aminotransferase (odds ratio: 1,087 com  $p=0,023$ ).

**Discussão:** O volume inicial de hematoma, volume inicial de edema vasogénico, desvio da linha mediana, aspartato aminotransferase e lactato desidrogenase estão associados a maior risco de expansão hemorrágica. O desvio da linha mediana e a aspartato aminotransferase permitiam prever com precisão a ocorrência de expansão, mas a sua utilidade necessita de validação prospetiva.

## Palavras-chave

Hemorragia Intra-cerebral, Expansão de hematoma, Fatores de risco, Edema vasogénico, Volume de hematoma.

# Abstract

**Introduction:** Intracerebral hemorrhage comprises up to 15% of all strokes, and has high mortality. Expansion of hemorrhagic volume after the first computer tomography occurs in up to 32% of patients and is associated with worse survival and independency outcomes. So far, studies of interventions designed to avoid this complication have failed to produce clinical benefit, despite effective decrease of expansion. The absence of established criteria that identify subgroups at greater risk of hematoma expansion and as such higher chances of clinical response to interventions might explain these results. The goal of this study is to identify clinically accessible risk factors for hematoma expansion that will allow identification of patients with greater probability of benefitting from treatment directed at controlling hemorrhage.

**Methods:** Data was retrieved from every patient admitted to the Stroke Care Unit at the Centro Hospitalar Cova da Beira with the diagnosis of Intracerebral Hemorrhage from January 1, 2013 to December 31, 2014. Patients with pure subdural or subarachnoid hemorrhage, hemorrhage secondary to an ischemic event and hemorrhage secondary to neoplasia were excluded from the study. Radiological, clinical and analytical variables were collected for the study population, and evaluated for association with development of hematoma expansion.

**Results:** Of the 43 cases in which it was possible to track the evolution of hematoma volumes, expansion was present in 41.9% (18 cases). The group with hematoma expansion had higher median values of diastolic arterial pressure (84.0 versus 78.0 mmHg;  $p=0.033$ ), aspartate aminotransferase (33.0 versus 24.0 U/L;  $p=0.010$ ), lactate dehydrogenase (480.5 versus 368.0 U/L;  $p=0.002$ ), initial hematoma volume (21.04 against 8.18 mL;  $p=0.013$ ), initial perihematoma edema volume (15.25 versus 5.26 mL;  $p=0.005$ ) and median line deviation (5.72 versus 2.72 mm;  $p=0.000$ ). Occurrence of expansion was more frequent in patients that developed infections (44.4% versus 12.0%;  $p=0.031$ ) e hydrocephalus (33.3% versus 0.0%;  $p=0.003$ ) during the course of hospital stay, and death (38.9% versus 8.0%;  $p=0.023$ ). In a logistic regression model, the following two factors were predictive of expansion: median line deviation (odds ratio: 5.181 com  $p=0.05$ ) and aspartate aminotransferase (odds ratio: 1.087 com  $p=0.023$ ).

**Discussion:** The initial hematoma volume, the initial perihematoma edema volume, median line deviation, aspartate aminotransferase and lactate dehydrogenase are associated with increased risk of hemorrhagic expansion. Deviation of the median line and aspartate aminotransferase levels were capable of accurately predicting hematoma expansion, but their usefulness requires validation in a prospective study.

# Keywords

Intracerebral hemorrhage, Hematoma enlargement, Risk factors, Perihematomal Edema, Hematoma Volume.

# Índice

Dedicatória	i
Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Índice	ix
Lista de Tabelas	xi
Lista de Acrónimos	xiii
1. Introdução	1
2. Métodos	3
3. Resultados	5
4. Discussão	9
5. Conclusão	13
Bibliografia	15
Anexos	17



# Lista de Tabelas

Tabela 1. Relação entre variáveis contínuas e expansão de hematoma

6



# Lista de Acrónimos

ATC	Angiografia por Tomografia Computorizada
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
ECG	Escala de Coma de Glasgow
EH	Expansão de Hematoma
GGT	Gama-glutamil Transpeptidase
HIC	Hemorragia Intra-cerebral
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Intervalo de confiança
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LDH	Lactato Desidrogenase
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
OR	Odds Ratio
PCR	Proteína C Reativa
TP	Tempo de Protrombina
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial ativada



# 1. Introdução

A Hemorragia Intra-cerebral (HIC) corresponde a 10-15% de todos os AVCs, (1) com incidência de 24,6 em 100.000 pessoas-ano. (2) Este é o subtipo mais letal de AVC, com mortalidade a 3 meses de 34%, (3) contribuindo também para incapacidade importante. Ao fim de um ano após o episódio de HIC, entre 61% a 88% dos pacientes terão falecido ou estarão a sofrer de incapacidade grave. (2) Da mortalidade secundária a HIC, 46% ocorre nos primeiros três dias após início dos sintomas. (4)

Vários fatores associados a maior risco de desenvolver HIC espontânea foram identificados, sendo que o principal fator de risco, contribuindo para a etiologia da maioria dos casos de HIC é a HTA crónica. (5) Outros fatores de risco importantes incluem o consumo recente e pesado de álcool e tratamento anticoagulante atual, sendo que o risco de HIC associada a uso de anticoagulantes está dependente da intensidade da anticoagulação. (5) A HIC associada a anticoagulantes tem mais frequentemente origem cerebelar do que HICs de outras etiologias, e apresenta também pior prognóstico. (6,7) A utilização de Varfarina está associada a duplicação da taxa de mortalidade por HIC, para valores de aproximadamente 60%. (8)

Em pacientes com HIC, o principal preditor de mortalidade e outcome funcional é o volume inicial do hematoma. (9) Outros preditores de baixo prognóstico identificados no contexto de HIC incluem a idade, a pontuação na GCS à apresentação, tratamento anticoagulante, hemorragia interventricular, desenvolvimento de hidrocefalia, e EH. (6,10-15) A ATC permite a visualização de spot-sign, um marcador de hemorragia ativa e consequente expansão, também associado a um prognóstico funcional baixo. (16)

A EH, tal como a INR e a HTA, é um dos poucos fatores de prognóstico passíveis de modificação terapêutica. (17,18) Ocorre EH clinicamente significativa em 13-32% dos pacientes ao longo da hospitalização, (19) com maior frequência nos pacientes sujeitos a CT em 3 horas desde o início dos sintomas. (20) Um aumento de volume hemorrágico em 10% condiciona um aumento da mortalidade em 5% (12) A relação entre a EH e o outcome é contínua no trabalho de Delcourt et al. (21)

Vários fatores já associados a maior risco de EH são maior volume inicial do HIC, (22,23) a utilização de anticoagulantes e antiplaquetários, (22) menor tempo desde início dos sintomas até ao TAC-CE inicial, (7,24) e a presença de “spot-sign” na ATC. (16,20) A presença de APOE ε3 aumenta o risco de EH na HIC lobar, (25) mas a sua deteção rápida não está ainda disponível no contexto clínico. A TA sistólica à apresentação e antecedentes de HTA também têm sido associados a EH. (26) Hematomas com morfologia irregular têm maior risco de EH quando comparados a hematomas regulares. (26,27)

O volume do hematoma pode ser obtido por técnicas semi-automáticas, como planimetria e rendering de volume 3D, ou através da fórmula  $ABC/2$  ou  $ABC/2$  com C ajustado. (28) A fórmula  $ABC/2$  sobrestima marcadamente o volume do hematoma em até

39,2%, sendo menos exatas que as técnicas semi-automáticas. (27,29) Na maioria dos estudos, a EH é apresentada como uma variável dicotômica, e não existe consenso em relação ao limiar utilizado, mas de acordo com Dowlatshahi et al, (19) limiares de 3 mL ou 26% do volume inicial maximizam sensibilidade mantendo especificidade razoável. Limiares expressos em volume absoluto apresentam maior valor preditivo positivo de baixo prognóstico do que limiares de expansão relativos, mesmo depois de se controlar para volume do hematoma à apresentação. (19)

Ensaio clínico dirigido a limitar a EH, através do controlo da HTA ou da reversão do estado anticoagulante, têm sido bem-sucedidos embora sem subsequente benefício clínico. (30,17) Esta contradição pode dever-se em parte aos efeitos adversos da terapia associados à dificuldade em seleção de pacientes com maior risco de expansão hemorrágica, para os quais tratamento anti-expansivo tenha maior probabilidade de traduzir benefício. Nesse sentido, é importante identificar fatores mais confiáveis para risco de EH.

Este estudo tem como objetivo identificar variáveis epidemiológicas clínicas, para-clínicas e imagiológicas que permitam mais eficazmente prever o risco de expansão hemorrágica no paciente com HIC e prever os subtipos de doentes que tenham maior probabilidade de resposta clínica ao controlo da hemorragia.

## 2. Métodos

Para este estudo retrospectivo, recolheram-se dados relativos a pacientes internados na Unidade de AVC do Hospital Pêro da Covilhã do Centro Hospitalar Cova da Beira, no período de tempo entre 1 de Janeiro de 2013 e 31 de Dezembro de 2014, com o objetivo de identificar fatores de risco para expansão de hematoma em contexto de AVC hemorrágico.

Foi considerado critério de elegibilidade a classificação diagnóstica de “Hemorragia Intracerebral”, definido como défice neurológico súbito secundário a hemorragia com afetação do parênquima cerebral confirmada por TAC-CE.

Foram excluídos os pacientes com hemorragia subdural e subaracnoídea puras, e casos de AVC isquémico com transformação hemorrágica. Excluíram-se também os doentes com diagnóstico subsequente de neoplasia como etiologia hemorrágica.

Através de acesso ao processo clínico informatizado de cada doente, recolheram-se dados referentes a variáveis secundárias epidemiológicas, como o sexo e a idade; comorbilidades, como HTA, tabagismo, dependência de álcool, Diabetes Mellitus e AVC prévio; medicação atual, nomeadamente uso crónico de medicação anticoagulante, e uso crónico de medicação antiplaquetar. Foram recolhidas adicionalmente variáveis clínicas, como a temperatura central à apresentação, pressão arterial à apresentação; e a apresentação clínica, como descritos no relatório clínico do Serviço de Urgências. A apresentação clínica foi dividida em seis classificações: défice neurológico isolado, no qual se incluem síndrome confusional, afasias, alterações comportamentais, alterações de equilíbrio e agnosias; hemiparesia com e sem défice neurológico; hemiplegia com e sem défice neurológico; e coma. Foi registado o desenvolvimento de complicações durante o internamento, nomeadamente infeção, deterioração neurológica, crises convulsivas e desenvolvimento de hidrocefalia, com base na descrição das mesmas no relatório de alta da Unidade de AVC. Do mesmo modo foi obtida a classificação de Rankin à data da alta. Registou-se a ocorrência de morte e o tempo desde a admissão ao falecimento, sendo contabilizadas apenas os óbitos no intervalo de 90 dias após a admissão.

Adicionalmente, obtiveram-se os valores da hemoglobina, contagem plaquetar, creatinina, ureia, PCR, TP, TTPa, Glicémia, AST, ALT, GGT e LDH para todos os pacientes, quando presentes nas primeiras análises realizadas ou no Serviço de Urgências ou já em Internamento.

Recolheram-se também dados imagiológicos das primeiras três TAC-CE de cada paciente, como a presença de hemorragia ventricular, desvio da linha mediana por efeito de massa, leucoencefalopatia, e localização do hematoma. Quanto à localização, os casos foram divididos em quatro categorias, nomeadamente hematomas lobares ou subcorticais, hematomas nos gânglios da base, hematomas cerebelares, e hematomas do tronco encefálico. Identificou-se o corte com maior área de hemorragia. Mediram-se subsequentemente o maior diâmetro de hemorragia (A) e o maior diâmetro a 90° de A (B). Multiplicou-se o número de

cortes onde era visível hemorragia pela distância entre cada corte (C). Adaptou-se a fórmula  $ABC/2$  de Kothari et al, (31) para obter uma estimativa de volume hemorrágico, considerado a variável principal do estudo. Obtiveram-se do mesmo modo os valores A, B e C correspondentes para o volume de edema perihemorrágico, subtraindo-se deste o volume do hematoma. Definiu-se como EH significativa o aumento do volume do hematoma em 3 mL (19) entre qualquer das três TACs (A-B, A-C, B-C).

A distribuição das variáveis contínuas foi analisada através do teste de Kolmogorov-Smirnov, concluindo-se que na sua maioria as variáveis não cumpriam uma distribuição normal, pelo que se justificou a realização de testes não paramétricos para análise estatística. A associação entre a ocorrência de EH e as variáveis contínuas recolhidas foi consequentemente testada através do teste de U de Mann-Whitney. A associação entre as variáveis independentes binomiais e a EH foi testada através do teste de Qui-Quadrado de Pearson. Onde pelo menos uma das células apresentou uma contagem esperada  $<5$ , este teste foi substituído pelo teste de Fisher, e a significância respetiva acompanhada pelo símbolo (\*). As variáveis com associação a EH determinada nos testes descritos ou variáveis com associação esperada com base em estudos anteriores foram então inseridas num modelo de regressão logística com seleção Forward Stepwise. Considerou-se significância estatística em  $p \leq 0,05$  para todos os testes.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Concelho de Administração do Centro Hospitalar Cova da Beira, após parecer favorável da Comissão de Ética da respetiva instituição.

### 3. Resultados

Foram identificados 67 casos de AVC hemorrágico, tendo sido excluídos 4 casos de hemorragia subaracnoídea, 1 caso de hemorragia subdural, 6 casos de AVC isquêmico com transformação hemorrágica, e 1 caso de hemorragia secundária a meningioma. No total, a amostra ficou constituída por 55 casos de HIC, 65,5% dos quais eram do sexo masculino, para 34,5% do sexo feminino. A média de idades foi 73, com um desvio padrão de 11,6. A idade mais baixa foi de 40 anos, e a mais alta de 91 anos.

Dos 55 casos, 32,7% foram admitidos no SU com clínica de hemiparésia sem outros défices neurológicos associados, 25,5% apresentavam hemiparésia com défice cognitivo, 18,2% apresentavam apenas défices cognitivos sem manifestações motoras, 1,8% (1 caso) apresentou hemiplégia sem défice cognitivo, 5,5% apresentaram Hemiplegia com défice cognitivo e 16,4% deram entrada no SU em coma.

A localização mais frequente da hemorragia foi os gânglios da base, com 61,8% (34 pacientes) de todos os casos. Hematoma lobar ou subcortical ocorreu em 27,3% (15 pacientes), e hematomas cerebelares corresponderam a 7,3% (4 pacientes). Ocorreu um caso de hematoma no tronco encefálico (1,8%).

Registaram-se 18 óbitos, correspondendo a uma taxa de mortalidade a 3 meses de 32,7%. Destes, 50% ocorreram nas primeiras 72 horas desde a apresentação, e 27,8% nas primeiras 24 horas. O último óbito registou-se ao 59º dia.

Foram registadas complicações durante o internamento em 25 casos, correspondendo a 45,5% da população em estudo, e 88,9% dos pacientes que faleceram. As complicações foram infecciosas em 12 casos, correspondendo a 21,8%. Episódios convulsivos ocorreram em 3 casos, ou 5,5%, e desenvolvimento de hidrocefalia em 9 casos, ou 16,4%. Deterioração neurológica durante o internamento ocorreu em 16 casos, correspondendo a 29,1%.

Dos 55 casos de HIC, 43 apresentavam pelo menos duas TAC-CEs, permitindo avaliar a alteração do volume hemorrágico. Foi observada EH significativa em 41,9% destes, correspondendo a 18 casos.

A relação entre a ocorrência de EH e as variáveis contínuas recolhidas está explicitada na tabela 1.

A ocorrência de EH foi mais comum no sexo masculino, sendo que 48,1% destes casos tiveram EH, em comparação com 31,3% de indivíduos do sexo feminino que desenvolveram EH ( $p=0,278$ ).

Ocorreu EH em 45,9% dos pacientes com história de HTA, em comparação a 16,7% (1 caso) dos pacientes sem HTA ( $p=0,375^*$ ). Dos pacientes com história de DM, 63,6% desenvolveram EH, e apenas 35,5% dos pacientes sem DM tiveram EH ( $p=0,159^*$ ).

A ocorrência de EH foi mais frequente em pacientes medicados com antiplaquetários, sendo que 54,5% destes desenvolveram EH, em contraste com 39,4% dos pacientes que não tomavam este tipo de medicação ( $p=0,480^*$ ).

Tabela 1. Relação entre fatores de risco e os grupos com EH e sem EH.

	Sem EH			EH			Sig
	Percentil			Percentil			
	25	50	75	25	50	75	
Idade (anos)	70,50	77,00	80,50	65,50	73,00	82,00	0,563
Temperatura (°C)	36,10	36,60	37,10	36,10	36,75	37,40	0,822 <sup>1</sup>
TA sistólica (ingresso, mmHg)	126,5	145,0	160,5	128,0	153,0	188,0	0,109
TA diastólica (ingresso, mmHg)	67,5	78,0	88,5	19,0	84,0	102,5	<b>0,033</b>
Hemoglobina (g/dL)	12,65	13,70	14,30	13,00	13,95	14,80	0,666
Plaquetas (/µL)	142.000,00	175.000,00	202.500,00	112.500,00	147.500,00	191.750,00	0,083
Creatinina (mg/dL)	0,69	0,90	1,095	0,65	0,75	0,90	0,171
Ureia (mg/dL)	25,50	36,00	49,00	27,50	37,50	46,00	0,941
PCR (mg/L)	0,178	0,360	0,668	0,173	0,695	1,590	0,182
TP (segundos)	11,50	12,10	13,25	11,70	12,40	21,13	0,631
TTPa (segundos)	25,40	27,30	30,15	25,50	27,75	35,53	0,815
Glicémia (mg/dL)	109,75	135,00	167,75	111,00	138,00	161,00	1,000
AST (U/L)	19,00	24,00	31,50	26,00	33,00	43,25	<b>0,010</b>
ALT (U/L)	15,00	18,00	24,75	17,00	23,00	33,25	0,065
GGT (U/L)	13,00	18,00	75,00	21,00	42,00	405,00	0,300 <sup>1</sup>
LDH (U/L)	322,00	368,00	395,00	383,00	480,50	560,00	<b>0,002<sup>1</sup></b>
Volume Hematoma (mL)	1,85	8,18	20,26	9,66	21,04	44,49	<b>0,013</b>
Volume Inicial de Edema (mL)	2,65	5,26	11,70	5,09	15,25	44,96	<b>0,005</b>
Efeito de massa (mm)	0,00	2,72	3,21	4,31	5,72	6,29	<b>0,000</b>

<sup>1</sup>A significância exata é exibida neste teste.

Similarmente, apesar de ausência de significância estatística, a percentagem de EH em pacientes a tomar medicação anticoagulante, 50,0%, foi superior à dos pacientes que não tomavam este tipo de medicação, com 39,4% ( $p=0,717^*$ ).

Em relação a alterações observadas no TAC-CE inicial, 47,6% dos pacientes nos quais foi descrita a presença de leucoencefalopatia isquémica desenvolveram EH, para 36,4% dos pacientes sem esta alteração ( $p=0,455$ ). Em pacientes com hemorragia ventricular na primeira TAC, 53,8% desenvolveram subsequentemente EH, o que aconteceu só em 36,7% dos pacientes sem envolvimento ventricular ( $p=0,294$ ). Não se observaram casos de hidrocefalia na TAC-CE nos grupos com e sem EH.

EH ocorreu em 66,6% dos pacientes com história de hábitos tabágicos, mas em 0,0% dos pacientes em que esses antecedentes foram negados. Constatou-se EH em 50,0% dos pacientes com hábitos alcoólicos e em 50,0% dos pacientes em que esses hábitos foram negados. 50,0% dos pacientes com história de AVC prévio demonstraram EH, em comparação com 40,5% dos pacientes sem este fator. Não foi possível calcular qui-quadrado de Pearson ou teste de Fisher para nenhuma destas variáveis (tabagismo, álcool e AVC prévio).

Não houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,881^*$ ) entre a ocorrência de EH nas diferentes localizações de hemorragia inicial, embora a ocorrência de EH tenha sido menos frequente nas hemorragias dos gânglios da base e do cerebelo, sendo que 39,3% e 33,3% dos casos, respetivamente, desenvolveram EH. Em contraste, a incidência de EH nas hemorragias lobares ou subcorticais foi 50%. Não foi possível comparar hematomas do tronco encefálico, uma vez que só houve um caso, e este não apresentava as duas TAC-CEs necessárias para estabelecer EH.

O desenvolvimento de infeção durante o internamento foi mais frequente nos pacientes com aumento do volume hemorrágico, já que 44,4% destes e apenas 12,0% do grupo sem EH desenvolveram esta complicação ( $p=0,031^*$ ). Ocorreu crise convulsiva em apenas um paciente, pertencente ao grupo de EH e correspondendo a 5,6% do mesmo ( $p=0,419^*$ ). Todos os pacientes que desenvolveram hidrocefalia durante o internamento pertenceram ao grupo de EH, perfazendo 33,3% deste ( $p=0,003^*$ ). Deterioração neurológica durante o internamento ocorreu em 27,8% dos pacientes com EH, mas em apenas 12,0% dos pacientes sem EH ( $p=0,247^*$ ).

O curso clínico terminou em morte em 38,9% do grupo com EH, mas em apenas 8,0% do grupo sem EH ( $p=0,023^*$ ).

A classificação mediana na escala de Rankin na nota de alta foi de 4 para os pacientes que sofreram EH e 3 para os pacientes sem EH ( $p=0,078^*$ ).

Realizou-se uma regressão logística multivariável na qual foram inseridos as variáveis de medicação anticoagulante, medicação antiplaquetária, TA sistólica, TA diastólica, AST, LDH, volume inicial de hematoma, e efeito de massa na linha mediana inicial, para avaliar a associação com EH. As variáveis que contribuíram significativamente para o modelo de regressão logística foram o valor de AST (OR=1,087 e IC 95% [1,011; 1,168] e  $p=0,023$ ) e efeito de massa na linha mediana (OR=5,181 e IC 95% [1,504; 17,849] e  $p=0,05$ ). O modelo foi

estatisticamente significativo ( $\chi^2=25,231$   $p=0,000$ ), e explicou 75,6% da variação na ocorrência de EH ( $R^2$  de Nagelkerke). O modelo apresentou uma sensibilidade de 83,3% e especificidade de 89,5% um valor preditivo positivo de 83,3% e valor preditivo negativo de 89,5%.

## 4. Discussão

Neste estudo foram encontradas associações estatisticamente significativas ( $\alpha=0,05$ ) entre o desenvolvimento de EH e a TA diastólica à apresentação, o valor de AST, o valor de LDH, o volume inicial de hematoma, o volume inicial de edema vasogénico, o efeito de massa do hematoma através da linha mediana, a ocorrência de infecção e a ocorrência de hidrocefalia durante o desenvolvimento, e o falecimento. Estes resultados são na sua maioria concordantes com aqueles relatados em estudos anteriores. (9-12,14,15,17-24,26,32-34)

Observou-se uma forte associação entre o desenvolvimento de EH e a evolução para morte ( $p=0,023^*$ ), com uma taxa de mortalidade a 3 meses quase 5 vezes superior no grupo com EH em comparação com o grupo sem EH. Estes resultados confirmam o significado prognóstico do aumento do volume hemorrágico após admissão, frequentemente relatado na literatura. (12,14,19,21)

A ocorrência de EH esteve associada a um risco três vezes superior de desenvolver infecção durante internamento ( $p=0,031^*$ ). Esta associação pode traduzir, por um lado, um menor nível de consciência durante mais tempo em pacientes com EH, com resultante maior duração de ventilação invasiva e cateter vesical. (35) Por outro lado, este estudo não está preparado para estabelecer uma ordem temporal entre EH e o desenvolvimento de infecção. Considera-se que estes resultados possam surgir devido a um maior risco de EH como complicação do processo infeccioso, ou então uma combinação dos dois fatores.

Houve uma relação estatisticamente significativa entre EH e o desenvolvimento de hidrocefalia. ( $p=0,003$ ) Esta associação é plausível fisiopatologicamente, com a contribuição do efeito de massa do hematoma e edema circundante crescentes para a obstrução dos ventrículos ou por hemorragia intraventricular com resultante desequilíbrio entre secreção e reabsorção do LCR, pelo que a hidrocefalia é uma complicação frequentemente relatada de HIC. (32)

A ocorrência de EH estava fortemente associada a um volume inicial de hematoma maior ( $p=0,013$ ), em concordância com as observações relatadas frequentemente na literatura, (20,22,23,26) e tratando-se de uma relação intuitiva, uma vez que hematomas maiores à apresentação têm mais frequentemente múltiplos focos hemorrágicos (27) e condicionam maior efeito de massa sobre as estruturas circundantes.

O volume de edema vasogénico observado na primeira TAC-CE apresentou uma forte associação com o desenvolvimento de EH subsequente ( $p=0,005$ ). O edema traduz tecido lesado que pode progredir para perda de integridade vascular e subsequente EH. Alternativamente, uma relação entre o volume inicial de hematoma e o volume inicial de edema pode explicar a maior parte da associação entre o volume de edema e EH.

O desvio da linha mediana na primeira TAC-CE foi significativamente mais pronunciado no grupo com EH ( $p=0,000$ ). Este desvio representa o efeito de massa do

hematoma sobre todas as estruturas circundantes, e maior efeito de massa comporta também maior deterioração do parênquima e maior risco de ressangramento.

Em semelhança ao relatado por Fujii Y, et al, (26) a os valores de AST foram significativamente superiores no grupo de EH ( $p=0,010$ ), sem ser observada diferença entre os valores de ALT, com valores no limiar de significância ( $p=0,065$ ). É improvável que esta associação traduza dano hepático, uma vez que a mediana de valores tanto de AST como ALT se encontram inferiores aos valores de referência usados pelo CHCB (38 U/L e 41 U/L, respetivamente) e a ALT, com origem hepática mais frequente, não mostrou associação significativa com EH. Estes resultados poderão, por isso, traduzir maior libertação de AST em tecido cerebral com maior grau de lesão, e consequentemente maior risco de EH.

Valores mais elevados de LDH mostraram-se associados ao desenvolvimento de EH ( $p=0,002$ ). Tratando-se de um marcador não específico de lesão tecidual, este valor elevado na primeira análise pode plausivelmente traduzir maior envolvimento do parênquima cerebral e maior risco de progressão da hemorragia.

Ao contrário do que seria expectável tendo em conta a literatura publicada (26,33), não se observou neste estudo associação entre a TA sistólica à apresentação e o desenvolvimento de EH ( $p=0,109$ ). Tratamento de controlo da TA administrado entre a medição inicial e a avaliação do segundo volume hemorrágico pode ter atenuado o efeito da TA sistólica na ocorrência de EH. Por outro lado, houve uma associação estatisticamente significativa entre valores mais elevados de TA diastólica à apresentação e o desenvolvimento de EH ( $p=0,033$ ). Este resultado pode corresponder a uma menor resposta da TA diastólica a tratamento de controlo da TA.

Apesar da história de HTA ser o principal fator de risco conhecido para HIC espontânea, e de ter sido apontada por vários autores como fator de risco para EH, (18,20,26,33) não se obteve significância estatística para essa associação no atual estudo ( $p=0,375^*$ ). Tendo em conta os mecanismos fisiopatológicos e a literatura antecedente, apesar da falta de significância no estudo atual, pode-se afirmar que existe uma clara tendência para ocorrer EH mais frequentemente em pacientes com história de HTA. A percentagem de EH em pacientes com HTA foi muito superior à dos pacientes sem este fator, e a ausência de significância pode ser justificada pelo tamanho reduzido do grupo sem HTA, com apenas 6 indivíduos.

Embora a ocorrência de EH tenha sido mais frequente no grupo de pacientes que fizeram medicação antiplaquetária ou medicação anticoagulante, não foi possível estabelecer uma correlação com significância estatística ( $p=0,480^*$  e  $p=0,717^*$ , respetivamente). O uso de medicação antiplaquetária foi associada a maior risco de EH em Broderick, et al, (22) e o uso de medicação anticoagulante está frequentemente associado a maior risco de EH (20,24), pelo que a ausência de significância neste estudo pode ser em parte devida ao número muito reduzido de pacientes medicados com antiplaquetários e anticoagulantes na amostra. Por outro lado, o tratamento médico com adequada correção do INR pode mascarar esta associação em pacientes com diagnóstico de HIC.

Embora o estado hipocoagulante seja relatado como um fator de risco para HIC (5,8,13) e subsequente EH, (17,20,24) não se detetou no presente estudo uma associação entre os valores de TP e TTPa e o desenvolvimento de EH ( $p=0,631$  e  $p=0,815$ , respetivamente). Os resultados obtidos são compatíveis, mesmo assim, com uma tendência para maiores TPs e TTPas à apresentação em pacientes com EH. Levanta-se a possibilidade de esta associação ser mascarada por correção médica do estado hipocoagulante entre a obtenção das amostras sanguíneas e as TAC-CEs de controlo, o que pode prevenir uma parte da EH por anticoagulação.

Tem sido relatada maior ocorrência de HIC em pacientes com leucoencefalopatia isquémica, bem como pior prognóstico nestes pacientes (34), mas no nosso estudo essa associação não se traduziu também em risco estatisticamente significativo de EH ( $p=0,455$ ). Os pacientes com hemorragia ventricular na TAC-CE inicial apresentaram maior incidência de EH, mas esta associação não foi significativa ( $p=0,294$ ). Em estudos anteriores, a hemorragia intraventricular tem sido associada a mortalidade, mas esta associação não está necessariamente ligada à EH. (9-11,15) A existência de continuidade hemorrágica para os ventrículos implica descompressão do hematoma, pelo que o volume total de hemorragia (volume de hematoma parenquimatoso adicionado ao volume de hemorragia ventricular) poderá ser maior, sem aumento do volume da hemorragia contida no parênquima. A medição de volume hemorrágico ventricular não fez parte do âmbito deste estudo.

A relação entre o desenvolvimento de EH e uma classificação de Rankin superior seria intuitiva dada a relação estabelecida em outras investigações entre a EH e o prognóstico neurológico dos pacientes. (19,21,26) Neste estudo a relação não pôde ser demonstrada, apesar de uma classificação mediana superior no grupo com EH ( $p=0,085$ ). De modo semelhante à HTA e ao uso de medicação anticoagulante e medicação antiplaquetária, a escala de Rankin estava relatada em um número reduzido de pacientes com múltiplos TAC-CEs. A principal razão para ausência de escala de Rankin na nota de alta foi falecimento, tratando-se de um outcome mais comum em pacientes com EH, e dificultando o estabelecimento de uma associação estatisticamente significativa.

Apenas o valor de AST e o efeito de massa inicial na linha mediana permitiram a previsão de EH em modelo de regressão logística, mas o modelo resultante teve elevada precisão e sugere a possibilidade de utilização destes parâmetros como estratificação de risco para EH. Estes resultados requerem posteriormente validação em estudo prospetivo.

Este estudo apresenta como limitações principais tratar-se de uma análise retrospectiva, implicando não ser possível controlar a forma como os dados foram recolhidos. Isto resulta na irregularidade de muitas variáveis, como os antecedentes de hábitos tabágicos e alcoólicos e a escala de Rankin, que estavam ausentes numa grande percentagem dos pacientes. Outra consequência deste tipo de análise foi a incapacidade de recolher a pontuação do NIHSS, um importante fator de prognóstico (19) que poderá ter também importante associação com EH. Essa possível associação terá de ser avaliada em estudos prospetivos futuros. Do mesmo modo, a condição de estudo retrospectivo leva a não ser

possível padronizar o tempo de recolha das TAC-CE, e deste modo muitos pacientes com morte nos primeiros dias após apresentação não têm segunda TAC-CE e não é possível neles avaliar o nível de EH. Disto resulta uma subestimação de EH, e conseqüentemente uma amostra mais limitada no grupo de EH. Outra limitação refere-se à impossibilidade de encontrar uma TAC-CE de um paciente, resultando em uma amostra artificialmente menor para análise de EH. É ainda de salientar o tamanho reduzido da amostra, o que condiciona o poder da análise estatística e limita a sensibilidade do estudo para associações importantes.

## 5. Conclusão

Este estudo mostra que os valores de LDH e AST, a TA diastólica, o volume de hematoma inicial, o volume de edema vasogénico inicial, e o efeito de massa inicial na linha mediana eram significativamente superiores no grupo que viria a desenvolver EH. Um modelo de regressão logística mostra que a combinação dos valores de AST e efeito de massa inicial na linha mediana previam o desenvolvimento de EH com elevada sensibilidade e especificidade. Apesar de serem relatados como fatores de risco para EH em muitos estudos, a utilização de medicação anticoagulante, a TA sistólica, e antecedentes de HTA não estiveram significativamente associados a maior incidência de EH neste estudo. O desenvolvimento de EH mostrou estar associado a maior mortalidade a 3 meses, maior risco de desenvolvimento de complicações infecciosas durante o internamento, e a risco de desenvolvimento de hidrocefalia durante o internamento.

Impera a necessidade de um estudo mais amplo no tempo, de preferência prospetivo e com uma população maior para se poder confirmar com maior rigor as associações observadas, gerar critérios de previsão de EH e melhor conhecer a realidade da HIC no Centro Hospitalar da Cova da Beira.



# Referências Bibliográficas

1. Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *Stroke*. 1997 Mar;28(3):491-9.
2. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010 Feb;9(2):167-76.
3. Weimar C, Weber C, Wagner M, Busse O, Haberl RL, Lauterbach KW et al. Management patterns and health care use after intracerebral hemorrhage. a cost-of-illness study from a societal perspective in Germany. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15(1-2):29-36.
4. Silver FR, Norris JW, Levis AI, Hachinski VC. Early mortality after stroke: a prospective review. *Stroke*. 1984 May-Jun;15(3):492-6.
5. Juvela S, Hillbom M, Palomäki H. Risk factors for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1995 Sep;26(9):1558-64.
6. Radberg JA, Olsson JE, Radberg CT. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke*. 1991 May;22(5):571-6.
7. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome in intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2004 Sep 28;63(6):1059-64.
8. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke*. 1995 Aug;26(8):1471-7.
9. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 1993 Jul;24(7):987-93.
10. Douglas MA, Haerer AF. Long-term prognosis of hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1982 Jul-Aug;13(4):488-91.
11. Hemphill JC, 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001 Apr;32(4):891-7.
12. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006, 66, pp. 1175-81.
13. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 2009 May 9;373(9675):1632-44.
14. Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence and time course. *Stroke*. 1996 Oct;27(10):1783-7.
15. Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 1999 Mar;27(3):617-21.
16. Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, Schwab K, Greenberg SM, Smith EE, et al. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007 Mar 20;68(12):889-94.
17. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis SM, Diringer MN, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008 May 15;358(20):2127-37.
18. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008 May;7(5):391-9.
19. Dowlatshahi D, Demchuk AM, Flaherty ML, Ali M, Lyden PL, Smith EE, et al. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes. *Neurology*. 2011 Apr 5;76(14):1238-1244.
20. Brouwers HB, Falcone GJ, McNamara KA, Ayres AM, Oleinik A, Schwab K, et al. CTA Spot Sign Predicts Hematoma Expansion in Patients with Delayed Presentation After Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2012 Dec;17(3):421-428.

21. Delcourt C, Huang Y, Arima H, Chalmers J, Davis SM, Heeley EL, et al. INTERACT1 Investigators. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study. *Neurology*. 2012 Jul 24;79(4):314-9.
22. Broderick JP, Diringer MN, Hill MD, Brun NC, Mayer SA, Steiner T, et al. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):1072-5.
23. Dowlatshahi D, Smith EE, Flaherty ML, Ali M, Lyden P, Demchuk AM, et al. Small intracerebral haemorrhages are associated with less haematoma expansion and better outcomes. *Int J Stroke*. 2011 Jun;6(3):201-6.
24. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P, CHANT Investigators. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008 Nov;39(11):2993-6.
25. Brouwers HB, Biffi A, Ayres AM, Schwab K, Cortellini L, Romero JM, et al. Apolipoprotein E genotype predicts hematoma expansion in lobar intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1490-5.
26. Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S, Koike T, Minakawa T, Sasaki O. Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 1994 Jan;80(1):51-7.
27. Wang CW, Liu YJ, Lee YH, Hueng DY, Fan HC, Yang FC, et al. Hematoma shape, hematoma size, Glasgow coma scale score and ICH score: which predicts the 30-day mortality better for intracerebral hematoma? *PLoS One*. 2014; 9(7):e102326.
28. Divani AA, Majidi S, Luo X, Souslian FG, Zhang J, Abosch A, et al. The ABCs of accurate volumetric measurement of cerebral hematoma. *Stroke*. 2011 Jun; 42(6):1569-1574.
29. Huttner HB, Steiner T, Hartmann M, Kohrmann M, Juettler E, Mueller S, et al. Comparison of ABC/2 estimation technique to computer-assisted planimetric analysis in warfarin-related intracerebral parenchymal hemorrhage. *Stroke*. 2006 Feb;37(2):404-8.
30. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005 Jan 29-Feb 4;365(9457):387-397.
31. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. 1996 Aug;27(8):1304-5.
32. Diringer MN, Edwards DF, Zazulia AR. Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1998 Jul;29(7):1352-7.
33. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke*. 1997 Dec;28(12):2370-5.
34. Caprio FZ, Maas MB, Rosenberg NF, Kosteva AR, Bernstein RA, Alberts MJ, et al. Leukoaraiosis on magnetic resonance imaging correlates with worse outcomes after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):642-6.
35. Lord AS, Langefeld CD, Sekar P, Moomaw CJ, Badjatia N, Vashkevich A, et al. Infection after intracerebral hemorrhage: risk factors and association with outcomes in the ethnic/racial variations of intracerebral hemorrhage study. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3535-42.

# Anexos

## Anexo 1 - Carta de Apresentação ao Conselho de Administração, Unidade de AVC e Comissão de Ética, com respetiva aprovação do estudo (1/3)

**Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.**  
**A/C Exmo. Senhor**  
**Presidente do Conselho de Administração**  
**Quinta do Alvito**  
**6200 – 251 Covilhã**

Covilhã, 29 de maio de 2015

**Título do Estudo:** FATORES ASSOCIADOS A EXPANSÃO DO HEMATOMA INTRACRANIANO APÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICO – ESTUDO RETROSPECTIVO

**Assunto:**

Exmo. Senhor,

Vimos por este meio requerer a V. Exa. autorização para a realização do estudo referido em epígrafe.

No sentido de facilitar a avaliação por V. Exa., abaixo apresentamos um resumo dos aspetos mais relevantes:

**Nome do Investigador:** Pedro Gonçalo de André e Alves Silva

**Instituição de Origem:** Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade da Beira Interior

**Serviços do CHCB que participam no estudo:** Unidade de AVC

**Objetivos:** Identificar e caracterizar fatores de risco epidemiológicos, clínicos e paraclínicos para crescimento do hematoma intraparenquimatoso em pacientes internados na Unidade de AVC do CHCB.

**Metodologia:** Estudo retrospectivo mediante a consulta de processos clínicos dos doentes internados na Unidade de AVC do CHCB durante 2 anos (2013-2015). As variáveis são demográficas, comorbilidades, evolução clínica, exames complementares de diagnóstico, procedimentos terapêuticos realizados, e dados referentes ao hematoma (morfologia, volume, localização e evolução).

**População do Estudo:** Todos os utentes internados na Unidade de AVC do CHCB com diagnóstico de AVC hemorrágico de 2013 a 2015.

**Informação de Segurança:** O Investigador notificará espontaneamente todos os acontecimentos adversos e terá acesso aos dados dos processos clínicos através do seu orientador Dr. Francisco José Álvarez

**Centro Hospitalar Cova da Beira**  
Presença em reunião de C.A.  
Em: 01/06/15  
Despacho: *Ar*

Presidente do C.A. / Director Clínico  
Prof. Doutor Miguel Castelo Branco

Vogal Executivo do C.A.  
Dr. Vasco Teixeira-Lino

Vogal Executivo do C.A.  
João Henrique Bento, Dr.

Enfermeira Directora  
Enl.ª Arminda Pinto

*Ar*

**ENVIADO**  
*Gab. Investigaç. e Inovação*  
**09 JUN 2015**

**Anexo 2 - Carta de Apresentação ao Conselho de Administração,  
Unidade de AVC e Comissão de Ética, com respetiva aprovação  
do estudo (2/3)**

Pérez, médico no Centro hospitalar Cova da Beira.

Duração prevista do estudo: 12 meses

O investigador compromete-se a iniciar o estudo apenas após ter obtido todos os pareceres e autorizações necessárias.

Com os melhores cumprimentos,  
O investigador

Pedro González de Andrés Alvar Lillo

**Anexo 3 - Carta de Apresentação ao Conselho de Administração,  
Unidade de AVC e Comissão de Ética, com respetiva aprovação  
do estudo (3/3)**

Recebi  
03/06/2015  
*[Handwritten signature]*

Parecer:	Despacho: <i>[Handwritten signature]</i> Centro Hospitalar Cova da Beira Presidente do Conselho de Administração Prof. Doutor Manuel Sérgio Branco
<b>ASSUNTO:</b> Projecto de Investigação nº 50/2015 - "Fatores associados a expansão do hematoma intracraniano após acidente vascular cerebral hemorrágico - Estudo Retrospectivo"	
<b>PARA:</b> Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	<b>N.º</b> 59/GII
<b>DE:</b> Gabinete de Investigação e Inovação	<b>Data</b> 02/06/2015
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Pedro Gonçalo de André e Alves Silva, aluno de Mestrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Fatores associados a expansão do hematoma intracraniano após acidente vascular cerebral hemorrágico - Estudo Retrospectivo", a realizar na Unidade de AVC, deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda o parecer nº 38/2015, emitido pela Comissão de Ética.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p>A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,</p> <p><i>[Handwritten signature]</i> (D.ª Rosa Saraiva)</p> <p>RS/MA</p>	

