



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Fábio de Nazaré Oliveira

**Lesão Renal Aguda e Mortalidade no
Acidente Vascular Cerebral Isquêmico:
Análise e Prognóstico em Hospital Terciário
no Brasil**

**São José do Rio Preto
2019**

Fábio de Nazaré Oliveira

**Lesão Renal Aguda e Mortalidade no
Acidente Vascular Cerebral Isquêmico:
Análise e Prognóstico em Hospital Terciário
no Brasil**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto
para obtenção do Título de Doutor no
Curso de Pós-graduação em Ciências
da Saúde, Eixo Temático: Medicina
Interna.

Orientador: Prof. Dr. Waldir Antônio Tognola

São José do Rio Preto

2019

Ficha Catalográfica

Oliveira, Fábio de Nazaré

Lesão Renal Aguda e Mortalidade no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico: Análise e Prognóstico./Fábio de Nazaré Oliveira.

São José do Rio Preto; 2019.

63 p.

Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.
Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof^o. Dr^o. Waldir Antônio Tognola

1. Insuficiência Renal Aguda; 2. Acidente Vascular Cerebral; 3. Epidemiologia; 4. Fatores de Risco; 5. Mortalidade.

Fábio de Nazaré Oliveira

**Lesão Renal Aguda e Mortalidade no Acidente
Vascular Cerebral Isquêmico: Análise e
Prognóstico em Hospital Terciário no Brasil**

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

Presidente e Orientador:

Prof. Dr. Waldir Antônio Tognola _____

2º Examinador: _____

3º Examinador: _____

4º Examinador: _____

5º Examinador: _____

Suplentes: _____

São José do Rio Preto, ___ / ___ / ____ .

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Epígrafe.....	iv
Lista de Figuras.....	v
Lista de Tabelas.....	vi
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	vii
Resumo.....	ix
Abstract.....	x
1 Introdução.....	1
1.1 Objetivos.....	8
2 Material e Método.....	9
2.1 População do Estudo.....	10
2.2 Coleta de Dados.....	10
2.3 Estudo e Estadiamento do Acidente Vascular Cerebral.....	12
2.3.1 Critérios diagnósticos de Acidente vascular cerebral.....	12
2.3.2 Critérios diagnósticos para fatores de risco.....	12
2.4 Escalas e Avaliações.....	12
2.4.1 Estadiamento e classificação do acidente vascular cerebral e fatores de risco.....	12
2.4.2 Avaliação da função renal inicial.....	13
2.4.3 Definição e estadiamento da LRA.....	14
2.5 Desfecho do Estudo.....	14
2.6 Ética e Boas Práticas Clínicas.....	15
2.7 Confidencialidade de Dados.....	15
2.8 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	15

2.9 Analise Estatística.....	16
3 Resultados.....	18
4 Discussão.....	28
5 Conclusão.....	41
6 Referências Bibliográficas.....	43
Anexos.....	56

Dedico este trabalho:

À minha esposa, *Andressa Salbé dos Santos Oliveira*, fonte da minha inspiração, por ter sido minha maior incentivadora e junto com nossos filhos, Marina e Felipe, iluminar minha vida.

À minha mãe, *Maria de Nazaré de Nazaré Oliveira*, exemplo de amor, simplicidade, dedicação e lealdade, que despertou sempre em mim atitudes de bondade, de amor e perseverança, a quem devo muito como pessoa.

Ao meu pai, *Fabiano de Assunção Oliveira*, por sua coragem, entusiasmo e garra; pelo exemplo de superação que influenciou minha vida pessoal e profissional; pelas oportunidades que me proporcionou em todos os momentos da minha vida, mesmo diante das dificuldades que enfrentou para que isso fosse possível.

Aos meus irmãos *Fabiano* e *Fabiola*, com os quais compartilhei momentos bons e ruins, pelo amor fraterno e real que mantivemos aceso mesmo com distância física que nos separa.

A *Ismael* e *Augusta*, por terem nos acolhido e permitido que nos sentíssemos em casa em Rio Preto.

- Agradeço ao meu orientador, *Dr. Waldir Antônio Tognola*, por suas palavras de incentivo, pelo exemplo e pelas críticas construtivas que me fizeram amadurecer nestes mais de 15 anos de convívio profissional.
- Ao meu co-orientador e amigo, *Emerson Quintino*, por sua colaboração essencial tanto na ideia original desse projeto quanto na sua execução.
- Agradeço à *Dra. Lúcia Helena Neves Marques* pelo apoio e incentivo incondicionais ao longo de toda minha carreira.
- Ao meu amigo, *Maurício Machado*, pela amizade genuína consolidada no convívio, pelo apoio e contribuição fornecidos durante o desenvolvimento dessa tese.
- Ao meu amigo, *Lauro Celso Sideratos*, pela ajuda inestimável no levantamento e organização dos dados, que permitiram que essa tese fosse desenvolvida.
- Ao *Hospital de Base de São José do Rio Preto*, por ter me acolhido, ainda como residente, ávido por conhecimento, e ter me lançado à sociedade com uma sabedoria obtida num ambiente científico, de respeito e seriedade, e onde me sinto em casa.

- À *Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto*, por incentivar e gerar conhecimento em âmbito nacional, e pela democracia científica que rompe barreiras.
- Aos *pacientes* incluídos neste trabalho e *seus familiares*, que forneceram as informações que, agora analisadas, passam a denominarem-se conhecimento.

"O que o mundo mais necessita hoje é de uma era de sabedoria. Informação e conhecimento não criam necessariamente valor e nem trazem felicidade, apenas o poder da sabedoria torna o conhecimento e a informação úteis e aplicáveis. "

(Daisaku Ikeda)

-
- Figura 1.** Pacientes incluídos e excluídos da análise. AVCH – acidente vascular hemorrágico; AIT – ataque isquêmico transitório; HSD – hematoma subdural; AVCm – Outra doença que mimetiza o AVC; DND – dados exigidos não disponíveis..... 19
- Figura 2.** Curva de sobrevida de Kaplan-Meier quando os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o desenvolvimento da LRA, após o AVC..... 25

Tabela 1.	Características iniciais dos doentes de acordo com o desenvolvimento da lesão renal aguda, após o AVC.....	20
Tabela 2.	Características dos pacientes com AVC de acordo com o desenvolvimento da lesão renal aguda.....	20
Tabela 3.	Função renal e desfechos dos pacientes de acordo com o desenvolvimento da lesão renal aguda, após o AVC.....	21
Tabela 4.	Características do AVC dos pacientes de acordo com o desenvolvimento da lesão renal aguda.....	22
Tabela 5.	Função renal e desfechos dos pacientes de acordo com o desenvolvimento da lesão renal aguda, após o AVC.....	24
Tabela 6.	Análise univariada e multivariada pelos modelos de riscos proporcionais de Cox - Razão de Risco e intervalo de confiança de 95% para preditores de mortalidade em 30 dias, após AVC.....	26

Lista de Símbolos e Abreviaturas

<i>ADQI</i>	- Acute Dialysis Quality Initiative Group
<i>AKIN</i>	- Acute Kidney Injury Network Classification
<i>AVC</i>	- Acidente Vascular Cerebral
<i>AVCH</i>	- Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
<i>AVCI</i>	- Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
<i>BHE</i>	- Barreira Hematoencefálica
<i>CKD-EPI</i>	- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
<i>CT</i>	- Tomografia
<i>CTA</i>	- Angiotomografia
<i>DCV</i>	- Doenças Cardiovasculares
<i>DM</i>	- Diabetes Mellitus
<i>DRC</i>	- Doença Renal Crônica
<i>FA</i>	- Fibrilação Atrial
<i>HAS</i>	- Hipertensão Arterial Sistêmica
<i>IAM</i>	- Infarto Agudo do Miocárdio
<i>KDIGO</i>	- Kidney Disease Improving Global Outcomes
<i>LRA</i>	- Lesão Renal Aguda
<i>LRA [-]</i>	- Ausência de Lesão Renal Aguda
<i>LRA [+]</i>	- Presença de Lesão Renal Aguda

<i>NIHSS</i>	- National Institute Health Stroke Scale
<i>OCSP</i>	- The Oxfordshire Community Stroke Project
<i>RIFLE</i>	- Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function and End-Stage Kidney Disease
<i>SCr</i>	- Creatinina Sérica
<i>TFG</i>	- Taxa de Filtração Glomerular
<i>TOAST</i>	- Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
<i>tPA</i>	- Ativador do plasminogênio tecidual

Introdução: A lesão renal aguda (LRA) está associada a desfechos clínicos adversos em pacientes com acidente vascular cerebral, mas os dados sobre a epidemiologia da LRA nesses pacientes não estão bem caracterizados. **Objetivos:** Investigar a incidência, a mortalidade em 30 dias, os fatores de risco e o impacto da LRA nos desfechos clínicos em um grupo de pacientes com acidente vascular cerebral. **Material e métodos:** Foram avaliados, retrospectivamente, 881 pacientes com AVC internados no serviço de neurologia do Hospital de Base entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015. A LRA foi identificada de acordo com os critérios do KDIGO de 2012. A taxa de filtração glomerular (TFG) inicial foi calculada usando a equação de CKD-EPI. A gravidade do AVC foi avaliada por meio da escala de NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*). **Resultados:** Um total de 167 (19%) dos pacientes desenvolveu LRA. A distribuição dos pacientes conforme os estágios de LRA de 1 a 3 foi de 108 (12,3%), 34 (3,9%) e 25 (2,8%), respectivamente. Os pacientes com AVCI que desenvolveram LRA apresentaram mortalidade de 44% em 30 dias. A análise de regressão logística mostrou que os fatores de risco independentes para mortalidade em 30 dias foram a pontuação na escala de NIHSS (HR 1,08 (10.6-1.11) $p < 0.001$) e o diagnóstico de LRA (HR 2,52 (1.66-3.85) $p < 0.001$). **Conclusão:** A LRA é comum entre pacientes com acidente vascular cerebral e está associada a um pior prognóstico com aumento da mortalidade. Medidas preventivas para LRA são importantes para esses pacientes, pois eles estão expostos a diversos fatores de risco para disfunção renal.

Palavras-Chave: 1. Insuficiência Renal Aguda; 2. Acidente Vascular Cerebral; 3. Epidemiologia; 4. Fatores de Risco; 5. Mortalidade.

Abstract

Introduction: Acute kidney injury (AKI) has proven to be an independent risk factor for adverse clinical outcomes in stroke patients, but data on the epidemiology of AKI in these patients are not well characterized. **Objective:** To investigate the incidence, risk factors, and impact of AKI on clinical outcomes in a group of patients with stroke. **Material and method:** A total of 881 stroke patients were recruited retrospectively. They were admitted at the Neurology service at Hospital de Base, São José do Rio Preto-SP, from January 2014 to December 2015. The AKI was identified according to the KDIGO 2012 criteria. The initial estimated glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the Collaborative Epidemiology of Chronic Renal Disease equation. The severity of stroke was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). **Results:** A total of 167 (19%) out of the patients developed AKI. Patients with AKI stages 1, 2 and 3 were 108 (12.3%), 34 (3.9%) and 25 (2.8%), respectively. Patients with stroke who developed AKI had a 44% mortality in 30 days. The logistic regression analysis showed that the independent risk factors for mortality at 30 days were the NIHSS score (HR 1.08 (1.06-1.11) $p < 0.001$) and the diagnosis of AKI (HR 2.52 (1.66-3.85) $p < 0.001$). **Conclusion:** AKI is common among patients with stroke and is associated with worse clinical outcomes. The prevention of AKI seems to be very important among these patients because they are exposed to many risk factors for the development of renal dysfunction.

Keywords: 1. Acute Kidney Injury; 2. Stroke; 3. Epidemiology; 4. Risk Factors; 5. Mortality.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de óbito e incapacidade no mundo. De 1990 a 2010 a incidência de AVC teve uma redução de 12 % em países desenvolvidos e um aumento de 12 % em países de baixa e média renda. A mortalidade, por sua vez, vem diminuindo tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento numa proporção de 37% e 20% respectivamente.⁽¹⁾

Em 2010 ocorreram 19.6 milhões de AVCs com 5.9 milhões de óbitos em todo mundo. Dois terços desses pacientes se somaram a outros 33 milhões de sobreviventes e levaram a 102 milhões de dias perdidos de trabalho nesse ano.⁽¹⁾

De acordo com o *Rochester Epidemiologic Project*, o risco de óbito após o primeiro acidente vascular cerebral isquêmico foi de 7% em 7 dias, 14% em 30 dias, 27% em 1 ano e 53% em 5 anos.⁽²⁾ Publicações anteriores relataram que o nível de consciência e a gravidade do AVC foram fatores determinantes da mortalidade nos primeiros 30 dias. A idade avançada,⁽³⁾ a pontuação na escala de NIHSS na admissão e presença de comorbidades como *diabetes mellitus* (DM)⁽⁴⁾, HAS⁽⁵⁾ e doenças cardiovasculares (DCV)⁽⁶⁾ também mostraram relação independente com desfechos adversos e aumento da mortalidade desses pacientes.

A incidência do AVC aumenta rapidamente com a idade, duplicando a cada década após os 55 anos.⁽⁷⁾ Com o aumento da expectativa de vida, projeta-se que em 2020 ocorram 7,7 milhões de óbitos por AVC. Dessa forma o AVC deverá se manter como a segunda causa mais frequente de óbitos no mundo.⁽⁸⁾

Atualmente o AVC é a quinta causa de óbito nos EUA, país onde estima-se que ocorra 1 óbito a cada 4 minutos.⁽⁹⁾ No Brasil o número de óbitos por AVC em 2013 foi

de 100.050, tornando-o a segunda principal causa de óbito. Se levarmos em consideração o período de 1997 a 2012, aproximadamente 8 de cada 100 óbitos no Brasil foram causados por AVC. Dados do estado de São Paulo, nesse mesmo intervalo de tempo, mostraram uma proporção de 6 mortes por AVC para cada 100 óbitos registrados.⁽¹⁰⁾

Os mecanismos mais comuns de óbito desses pacientes são eventos cardiovasculares (22%), infecção respiratória (21%) e apenas 14% por complicações da fase aguda do AVC.⁽²⁾

A mortalidade também está relacionada com o tipo de AVC. Os AVCs podem se apresentar de duas formas distintas: o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), que corresponde a 87% dos casos, e o acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH) nos 13% restantes. A causa mais comum de AVCH é a hipertensão arterial sistêmica (HAS) com ruptura de pequenos aneurismas lipo-hialinóticos em vasos de menor calibre. O AVCH apresenta taxas de mortalidade mais altas. Múltiplas etiologias existem para AVCI, incluindo aterosclerose de grandes artérias (embolia ou trombose), cardioembolia e oclusão de pequenos vasos ou infartos lacunares. Outras causas menos frequentes incluem os efeitos da hipoperfusão sistêmica, que podem se manifestar como leucaraiose.⁽¹¹⁾

Os exames radiológicos são fundamentais para o diagnóstico e diferenciação entre os tipos de AVC. A tomografia computadorizada de crânio sem contraste tem sensibilidade 100% para AVCH e a ressonância magnética ponderada por difusão detecta isquemia cerebral aguda em cerca de 90% dos pacientes com AVCI.⁽¹²⁾ As alterações características de isquemia podem ser observadas em até 1/3 dos pacientes em que os sintomas tiveram duração inferior às 24h.⁽¹²⁾ Além dos exames

convencionais, as técnicas de neuroimagem vascular não invasivas, como angiotomografia (CTA) e a angioressonância (MRA), estão se tornando cada vez mais importantes na avaliação e triagem de pacientes com AVCI. Diretrizes atuais de tratamento recomendam o uso da CTA de crânio e cervical na avaliação de pacientes com AVCI agudo para seleção do melhor tratamento em casos de oclusão de artérias proximais.⁽¹³⁾

Essas mesmas diretrizes, na tentativa de reduzir a mortalidade e a incapacidade relacionadas ao AVCI, recomendam que esses pacientes, depois de excluída a possibilidade de sangramento, sejam submetidos a trombólise endovenosa com ativador do plasminogênio tecidual (tPA) nas primeiras 4,5 horas de instalação do déficit (recomendação classe IA).⁽¹⁴⁾

Estudos longitudinais identificaram diversos fatores associados a DCV que estão relacionados ao aumento do risco de sofrer um AVC.⁽⁷⁾ Os fatores que determinam esse risco podem ser classificados como não modificáveis ou modificáveis. Enquanto os fatores não modificáveis servem como marcadores de alto risco de AVC, os fatores de risco modificáveis são passíveis de intervenção visando redução dessa complicação.⁽⁷⁾

Recentemente, um estudo multicêntrico de caso-controle (estudo *INTERSTROKE*), que incluiu 3.000 casos de AVC e um número correspondente de controles, mostrou que cerca de 90% dos AVC poderiam ser explicados por 10 fatores de risco: HAS, DM, doenças cardíacas, tabagismo ativo, obesidade abdominal, dislipidemia, sedentarismo, consumo de álcool, dieta inapropriada, estresse psicossocial e depressão.⁽¹⁵⁾

Os fatores de risco não modificáveis podem ser responsáveis por até 2/3 dos óbitos intra-hospitalares. A idade avançada e a gravidade do AVC inicial são os mais

relevantes. O terço restante é determinado por condições que podem ocorrer após o AVC e levar a um desfecho clínico insatisfatório.⁽¹⁶⁾ Esses desfechos insatisfatórios podem ser associados a edema cerebral, infecções, complicações cardiológicas, convulsões ou intercorrências relacionadas a terapias de reperfusão.⁽¹⁷⁾

Mais recentemente a associação de lesão renal aguda (LRA) e redução na taxa de filtração glomerular (TFG) com AVC vem despertando o interesse clínico devido à sua relação com um pior prognóstico para tais pacientes.⁽¹⁸⁾

Nesse contexto a LRA pode ser definida como uma rápida deterioração da função renal, diagnosticada com frequência junto a outras doenças agudas e particularmente em pacientes criticamente enfermos. As consequências clínicas da LRA incluem o acúmulo de produtos nitrogenados, eletrólitos e líquidos, mas também efeitos menos óbvios, como imunidade reduzida e disfunção de outros órgãos.⁽¹⁹⁾

O impacto e o prognóstico da LRA variam consideravelmente, dependendo da gravidade, do cenário clínico e dos fatores comórbidos. Há evidências crescentes de que a LRA está associada a complicações sérias de curto e longo prazo, em particular ao aumento da mortalidade e morbidade, desenvolvimento de doença renal crônica (DRC) e elevação dos custos de assistência médica.

A LRA, pela sua relevância clínica, passou a ser reconhecida como um importante problema de saúde pública.⁽²⁰⁾ Em uma análise dos beneficiários de seguros de saúde nos EUA, a LRA ocorreu em 23,8 casos por 1000 altas hospitalares e vem aumentando numa proporção de 11% ao ano.⁽²¹⁾ A incidência se torna ainda maior em condições clínicas mais graves, como a sepse, em que a LRA complicou até 51% das hospitalizações.⁽²²⁾

Em uma meta-análise que incluiu 143 estudos e mais de 3,5 milhões de pacientes hospitalizados, a incidência global de LRA foi de 22%, o equivalente a um em cada cinco pacientes hospitalizados, com uma mortalidade associada de 23%.⁽²³⁾

A associação entre LRA e o aumento da mortalidade intra-hospitalar foi demonstrada tanto em hospitalizações clínicas quanto em internações cirúrgicas, sobretudo em contextos específicos, como infarto agudo do miocárdio (IAM), cirurgia cardíaca e em pacientes internados na unidade de terapia intensiva.⁽²⁴⁻²⁷⁾

A incidência de LRA em estudos com pacientes que sofreram AVC varia de 8 a 21%, sendo que grande parte dos casos mostrou relação com AVCH, a forma menos frequente, porém mais grave de AVC.⁽²⁸⁻²⁹⁾ Saeed *et al.*,⁽³⁰⁾ estudaram o efeito da LRA após AVCI com relação ao risco de complicações e incapacidade grave após a alta hospitalar. Os pacientes com LRA apresentaram maior chance de incapacidade moderada a grave, hemorragia cerebral e óbito.⁽³⁰⁾ O risco de complicações parece ser particularmente mais alto entre pacientes que necessitaram de tratamento dialítico. Dados de literatura sugerem um impacto negativo associado à dialise intermitente convencional sobre a hemodinâmica cerebral, especialmente em pacientes com LRA e alto risco para o desenvolvimento da síndrome do desequilíbrio da diálise.⁽³¹⁾

O impacto negativo da LRA sobre o prognóstico dos pacientes com AVC poderia ser explicado de duas formas distintas. A primeira levaria em consideração a semelhança entre a estrutura vascular do cérebro e rim, com baixa resistência e exposição de vasos com pequeno calibre a um fluxo pulsátil e a efeitos deletérios da elevação da pressão arterial. Dessa forma, a hipertensão arterial poderia produzir dano microvascular e levar não apenas à LRA com redução da TFG, mas também a infartos e lesões assintomáticas da substância branca cerebral.⁽³²⁾ Esse grupo de pacientes, com

múltiplos fatores de risco para DCV, seria ainda mais vulnerável a nefropatia induzida por contraste iodado.⁽³³⁾

A segunda teria como base as alterações na sinalização homeostática endógena entre órgãos vitais, como coração, rins e cérebro (*cross talk*). Essa sinalização anormal pode ser o resultado de uma reação inflamatória, comprovada em modelos experimentais e relacionada a alterações morfológicas e funcionais nas células endoteliais vasculares e no epitélio tubular, a qual promoveria o extravasamento de leucócitos para o rim, induzindo a produção de citocinas e quimiocinas.⁽³⁴⁻³⁵⁾ Esse estado inflamatório pode desencadear e perpetuar a LRA, além de estender seus efeitos a outros órgãos.⁽³⁶⁾

Estudos de isquemia-reperfusão em modelos experimentais de LRA identificaram picnose neuronal aumentada e microgliose no hipocampo, com aumento da permeabilidade vascular cerebral, extravasamento de proteínas no nível microvascular e rompimento da barreira hematoencefálica (BHE).⁽³⁷⁾ A disfunção da BHE pode facilitar a passagem de metabólitos e toxinas para o sistema nervoso central (SNC).^(35,38)

Esse processo inflamatório pode também induzir alterações secundárias no equilíbrio hídrico e eletrolítico, levando ao acúmulo de toxinas urêmicas, incluindo creatinina, guanidina, ácido guanidina-succínico e metilguanidina.⁽³⁹⁾

Melhorar o conhecimento da epidemiologia e da patogênese da LRA nesses pacientes pode constituir a base para uma abordagem mais específica e individualizada, objetivando prevenir ou reduzir os danos em potencial e melhorando o prognóstico.

1.1 Objetivos

O objetivo principal deste trabalho foram determinar a incidência da lesão renal aguda e a mortalidade em 30 dias de pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico que desenvolveram essa complicação.

O objetivo secundário foi identificar os fatores de risco associados à mortalidade em 30 dias de pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico com lesão renal aguda.

2 MATERIAL E MÉTODO

2 MATERIAL E MÉTODO

2.1 População do Estudo

Este é um estudo retrospectivo, aberto e consecutivo, realizado em 1.066 pacientes internados com diagnóstico de AVCI no serviço de neurologia clínica do Hospital de Base de São José do Rio Preto, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015. Os dados foram obtidos a partir de uma ficha padronizada preenchida durante a internação (Anexo 1) e a análise das variáveis foi feita de maneira retrospectiva.

Foram incluídos pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, com pelo menos 48 horas de hospitalização e que tiveram ao menos duas medidas de creatinina sérica nos primeiros 7 dias de internação. Caso o paciente apresentasse mais de uma admissão com diagnóstico de AVCI no período do estudo, apenas a primeira admissão hospitalar foi considerada.

Foram excluídos pacientes com registro incompleto no prontuário ou pacientes submetidos previamente a transplante renal, com creatinina sérica maior que 4 mg/dL na admissão ou em programa de tratamento dialítico crônico.

A amostra final foi composta por 881 pacientes e as razões para a exclusão são mostradas na Figura 1.

2.2 Coleta de Dados

Na ficha padronizada foram registrados dados clínicos, demográficos, resultados de exames complementares e tratamento indicado (Anexo 1).

Na unidade de emergência os pacientes foram avaliados por neurologistas com treinamento no atendimento de pacientes com AVC e submetidos a exames

bioquímicos, eletrocardiograma (ECG), radiografia de tórax e tomografia computadorizada de crânio (TC de crânio) conforme protocolo institucional.

A avaliação neurológica inicial incluía a aplicação da escala de NIHSS⁽⁴⁰⁾ e classificação do AVC conforme a escala de *Bamford/Oxfordshire Community Project* (OSCP).⁴¹ Os exames bioquímicos foram realizados na admissão e ao longo da internação e incluíam hemograma, coagulograma, glicemia, creatinina e eletrólitos. Todas as tomografias computadorizadas de crânio foram realizadas nas primeiras 24 a 48 horas.

Depois da internação os pacientes foram submetidos à investigação diagnóstica com realização eco-doppler de carótidas e vertebrais ou CTA de vasos cervicais e encefálicos conforme decisão do médico assistente. Os exames contrastados, quando realizados, foram registrados na ficha de AVC.

Na presença de dados clínicos sugestivos de doença cardíaca, alterações eletrocardiográficas, aumento da área cardíaca na radiografia de tórax, os pacientes foram submetidos à ecocardiograma transtorácico.

Na alta hospitalar, o neurologista registrava o diagnóstico final utilizando os critérios do estudo TOAST⁽⁴²⁾ e encaminhava o paciente para seguimento em 30 dias no ambulatório de doenças cérebro vasculares do Hospital de Base. Nos casos de incapacidade grave, sem condições de comparecer ao ambulatório, foi realizado contato telefônico para análise de sobrevida.

Os dados sobre comorbidades médicas, incluindo história de diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia, fibrilação atrial (FA), cardiomiopatia e tabagismo no último ano, além de dados sobre realização de exames contrastados e terapia trombolítica, foram selecionados com base na documentação médica.

2.3 Estudo e Estadiamento do Acidente Vascular Cerebral

2.3.1 Critérios diagnósticos de Acidente vascular cerebral

AVC foi definido pela presença de sinais de disfunção cerebral focal ou global de origem vascular e início súbito, com duração superior a 24 horas (exceto se interrompido por óbito).⁽⁴³⁾ Foram considerados infartos os casos nos quais a tomografia de crânio ou ressonância magnética encefálica evidenciassem alterações compatíveis em uma topografia com a síndrome clínica.⁽⁴⁴⁾

2.3.2 Critérios diagnósticos para fatores de risco

Diabetes mellitus (história de diabetes ou história de tratamento atual para diabetes), hipertensão arterial (história de hipertensão ou história de tratamento atual para hipertensão arterial), dislipidemia (tratamento atual para dislipidemia) e tabagismo (caso tenha consumido tabaco no último ano). Também foram considerados como fatores de risco antecedentes de cardiomiopatia (doença do miocárdio associada com disfunção cardíaca, podendo ser classificada como dilatada, hipertrófica, restritiva ou arritmogênica⁽⁴⁴⁾ e fibrilação atrial (identificação eletrocardiográfica de intervalos R-R totalmente irregulares com ausência de atividade elétrica atrial organizada ou tratamento atual para esta arritmia).⁽⁴⁵⁾

2.4 Escalas e Avaliações

2.4.1 Estadiamento e classificação do acidente vascular cerebral e fatores de risco

Para o estadiamento da gravidade do AVC foi usada a escala de NIHSS.⁽⁴⁰⁾ Esta escala é composta por 11 itens, com pontuação total variando de 0 a 42 pontos. Quanto

maior a pontuação total, mais grave o AVC. Conforme esse escore o AVC pode ser considerado leve (1-4), moderado (5-15), moderado a grave (16-20) ou grave (21-42) (Anexo 2).

A classificação *Bamford/OCSP* foi usada para definir os subtipos clínicos dos pacientes com AVCI: infartos totais de circulação anterior (TACS), infartos parciais de circulação anterior (PACS), infartos de circulação posterior (POCS) e infartos lacunares (LACS) (Anexo 3).⁽⁴¹⁾

A classificação do TOAST foi usada na definição do diagnóstico etiológico do AVCI em 5 categorias: Aterosclerose de grandes artérias, oclusão de pequenas artérias (lacunas), cardioembólico, outras etiologias determinadas e etiologia indeterminada (Anexo 4).⁽⁴²⁾

2.4.2 Avaliação da função renal inicial

A mudança na creatinina sérica (SCr) foi definida como a diferença entre a creatinina na admissão na unidade de emergência e o valor mais alto obtido durante a permanência na UTI, unidade de AVCI ou enfermaria na primeira semana de internação. A SCr foi dosada pelo método colorimétrico de Jaffé (ADVIATM 1650 – Bayer).

A TFG foi avaliada na admissão com base na equação de Colaboração Epidemiológica da Doença Renal Crônica (CKD-EPI): $CKD-EPI - TFG (ml/min/1,73 m^2) = 141 \times \min(Cr/k, 1)^\alpha \times \max(Cr/k, 1)^{1,209} \times 0,993 \text{ Idade} \times 1,018 [\text{Mulher}] \times 1,159 [\text{Afroamericano}]$.⁽⁴⁶⁾

2.4.3 Definição e estadiamento da LRA

As diretrizes do **Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO 2012)**

foram utilizadas para diagnóstico de LRA neste estudo:⁽⁴⁷⁾

- Aumento da S_{Cr} $\geq 0,3$ mg/dl dentro de 48 h.
- Aumento da S_{Cr} $\geq 1,5$ vezes o valor basal conhecido ou que se presume ter ocorrido dentro dos últimos 7 dias.

O critério de diurese (debito urinário $< 0,5$ ml/kg/h durante 6 h) não foi utilizado nesse estudo devido a não padronização de balanço hídrico/diurese nos controles de enfermagem.

Baseados no KDIGO, definimos os seguintes estágios da LRA:

- Estágio 1: Aumento da creatinina sérica de 1,5 a 1,9 vezes o índice ou $\geq 0,3$ mg / dL;
- Estágio 2: Aumento da creatinina sérica de 2,0 a 2,9 vezes o índice;
- Estágio 3: Aumento da creatinina sérica de creatinina $\geq 3,0$ vezes ou $\geq 4,0$ mg / dL ou início da terapia de substituição renal (TSR).

2.5 Desfecho do Estudo

Os pacientes do estudo foram divididos em dois grupos, de acordo com a função renal baseada na classificação KDIGO em Lesão Renal Aguda Ausente (LRA[-]) e Lesão Renal Aguda Presente (LRA[+]) e acompanhados durante a internação até a alta, óbito ou retorno no ambulatório. Os eventos resultantes de interesse foram o desenvolvimento de LRA na primeira semana de hospitalização e o óbito por qualquer causa no período de 30 dias.

2.6 Ética e Boas Práticas Clínicas

Este estudo tem aprovação do comitê de ética em pesquisa (CEP) da instituição proponente (Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP) sob o registro 60302016.0.0000.5415. A carta de aprovação se encontra no Anexo 5.

2.7 Confidencialidade de Dados

O formulário de coleta de dados identifica o paciente pelo número correspondente e pelo nome para inclusão no banco de dados. Somente foi permitido o acesso ao banco de dados àqueles que participam da pesquisa.

Os dados obtidos do prontuário médico são utilizados exclusivamente para o banco de dados e o nome e outras informações que permitam identificar o indivíduo/sujeito da pesquisa são e serão mantidos em caráter confidencial.

2.8 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Com autorização do comitê de ética em pesquisa, não foi solicitado consentimento por escrito aos pacientes por se tratar de uma coleta retrospectiva, baseada em informações de registro médico. Todos os dados obtidos foram mantidos em caráter confidencial e somente os acessaram os pesquisadores envolvidos no estudo.

Em nenhum momento houve protocolo terapêutico ou diagnóstico na condução dos casos, sendo que o tratamento foi realizado de acordo com as diretrizes para esta enfermidade e por decisão do médico assistente de cada paciente.

2.9 Análise Estatística

Os dados foram analisados usando o IBM SPSS *Statistical Package* v.25 (IBM Corporation, Armonk, NY). As variáveis são apresentadas como números absolutos e porcentagens e mediana e intervalos interquartis (percentis 25 e 75), quando aplicável.

Devido à falta de distribuição gaussiana, as variáveis contínuas foram comparadas usando o teste não paramétrico de Mann-Whitney ou Kruskal Wallis para amostras independentes. Testes qui-quadrado ou exato de Fisher foram usados para comparar variáveis categóricas.

Modelos de riscos proporcionais univariados e multivariáveis de Cox (método de eliminação *step wise back ward*) foram usados para determinar a associação entre a lesão renal aguda baseada nos critérios KDIGO (Avaliação Global dos Resultados da Doença Renal) e mortalidade em 30 dias após o AVCI.

Após análise univariada, variáveis com valor de $p < 0,10$ ou relevância clínica foram incluídas no modelo multivariado. O modelo multivariado foi então ajustado para idade (anos), NIHSS na Admissão, Classificação de TOAST e *Bamford/OSCP*, Realização de exames com contraste, função renal (taxa de filtração glomerular estimada [TFG] calculada de acordo com Fórmula da creatinina CKD-EPI) e lesão renal aguda com base nos critérios do KDIGO.

As variáveis identificadas como significativas na análise de regressão multivariada foram então inseridas em uma análise discriminativa multivariada por etapas para isolar o conjunto mínimo de fatores preditivos. O *hazard ratio* ajustado (HR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados para os preditores.

Gráficos de sobrevida cumulativa (Kaplan-Meier) foram construídos para demonstrar diferenças na sobrevida livre de eventos precoce (30 dias) (mortalidade por

todas as causas) de acordo com o desenvolvimento de LRA e de acordo com os estratos do KDIGO.

3 RESULTADOS

Durante o período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015 foram admitidos no Hospital de Base de São José do Rio Preto 1066 pacientes. Destes, foram excluídos 185 (Figura 1).

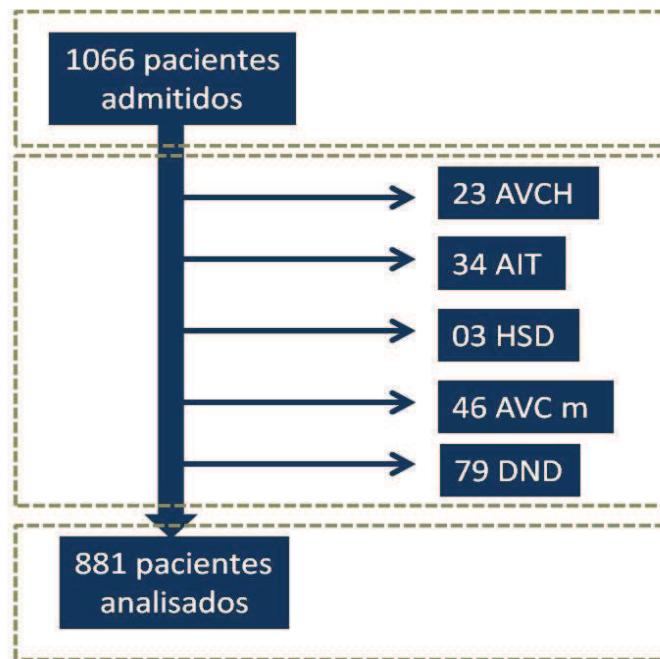


Figura 1. Pacientes incluídos e excluídos da análise. AVCH – acidente vascular hemorrágico; AIT – ataque isquêmico transitório; HSD – hematoma subdural; AVC m – Outra doença que mimetiza o AVC; DND – dados exigidos não disponíveis.

As causas de exclusão foram: diagnóstico de AVC hemorrágico intra parenquimatoso (n=23), diagnóstico de ataque isquêmico transitório (n=34), diagnóstico de hematoma subdural (n=3), diagnósticos que mimetizavam AVC (tumor cerebral, convulsões, neurotoxoplasmose, neurotuberculose, hiponatremia, hipoglicemia, n=46) e por dados não disponíveis (insuficientes no prontuário, n=79).

Um total de 881 pacientes foi incluído na análise estatística. A idade média foi de 67,54 +- 12,92 anos, sendo 477 (54,1%) do sexo masculino e 758 (87,1%) eram

caucasianos. O escore mediano do NIH nos pacientes foi de 7.0 (3-14), sendo que 105 (11.9%) pacientes apresentaram NIH > 20, 87 (9.9%) entre 16 e 20, 367 (41.7%) de 5 a 15 e 322 (36.5%) de 1 a 4 (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1. Características iniciais dos doentes de acordo com o desenvolvimento da lesão renal aguda após o AVC

	Total (N = 881)	LRA [-] (N = 714)	LRA [+] (N = 167)	P
Idade (anos)	69 (60 - 77)	69 (59 - 77)	70 (63 - 78)	0.082
Sexo Masculino	477 (54.1)	381 (53.4)	96 (57.5)	0.336
Etnia				
Caucasiano	758 (87.1)	616 (87.6)	142 (85.0)	0.368
Negro	79 (9.1)	64 (9.1)	15 (9.0)	0.961
Outros	33 (3.8)	23 (3.3)	10 (6.0)	0.099
Diabetes Mellitus	273 (31.0)	209 (29.3)	64 (38.3)	0.023
Hipertensão Arterial	647 (73.4)	503 (70.4)	144 (86.2)	<0.001
Dislipidemia	225 (25.5)	168 (23.5)	57 (34.1)	0.005
Fibrilação Atrial	180 (20.4)	139 (19.5)	41 (24.6)	0.142
Cardiomiopatia	262 (29.7)	211 (29.6)	51 (30.5)	0.802
Tabagismo	220 (25.0)	181 (25.4)	39 (23.4)	0.591

Tabela 2. Características dos pacientes com AVC de acordo com o desenvolvimento da lesão renal aguda

	Total (N = 881)	LRA [-] (N = 714)	LRA [+] (N = 167)	P
Pontuação NIHSS na Admissão	7 (3 - 14)	6 (3 - 12)	15 (6 - 21)	<0.001
Gravidade do AVC				
Leve (1 - 4)	322 (36.5)	288 (40.3)	34 (20.4)	<0.001
Moderado (5 - 15)	367 (41.7)	309 (43.3)	58 (34.7)	0.044
Moderado - Grave (16 - 20)	87 (9.9)	59 (8.3)	28 (16.8)	0.001
Grave (> 20)	105 (11.9)	58 (8.1)	47 (28.1)	<0.001
Classificação de TOAST				
Aterosclerose de grande artéria	140 (15.9)	122 (17.1)	18 (10.8)	0.045
Oclusão de pequenos vasos	158 (17.9)	136 (19.0)	22 (13.2)	0.075
Cardioembolia	230 (26.1)	172 (24.1)	58 (34.7)	0.005
AVC de Etiologia Indeterminada	353 (40.1)	284 (39.8)	69 (41.3)	0.714
Bamford/OCSF				
Síndrome Lacunar (LACS)	192 (21.8)	170 (23.8)	22 (13.2)	0.003
AVC Parcial de Circulação Anterior (PACS)	431 (48.9)	372 (52.1)	59 (35.3)	<0.001
AVC Total de Circulação Anterior (TACS)	152 (17.3)	92 (12.9)	60 (35.9)	<0.001
AVC de Circulação Posterior (POCS)	106 (12.0)	80 (11.2)	26 (15.6)	0.119
TC de crânio com contraste	360 (40.9)	310 (43.4)	50 (29.9)	0.001
Terapia de reperfusão	56 (6.4)	45 (6.3)	11 (6.6)	0.892

Não foram observadas diferenças significativas com relação à idade, sexo ou etnia entre os pacientes LRA [+] e LRA [-]. A prevalência de diabetes mellitus, hipertensão arterial e dislipidemia foi maior no grupo LRA [+] (Tabela 1).

Durante a internação 19,17% (167) dos pacientes desenvolveram LRA[+]. Destes, 12,3% (108) se encontravam no estágio KDIGO 1, 3,9% (34) no KDIGO 2 e 2,8% (25) no estágio KDIGO 3. Trinta e nove por cento dos pacientes apresentavam doença renal crônica na admissão (33% com TFG de 30 a 59 ml/min/1.73m² e 6% com eTFG menor que 29 ml/min/1.73m²). Foi necessário realizar diálise em 9% (15) dos pacientes com LRA [+]. No grupo LRA [-] a média de SCr basal (mg/dL), TFG basal (ml/min/1,73m²) e o número de pacientes com TFG basal < 60 ml/min/1,73m² foram respectivamente 1.0 (0.8-1.2), 69.9 (51.5-88.0) e 251(35.2%) (Tabelas 2 e 3).

Tabela 3. Função renal e desfechos dos pacientes de acordo com o desenvolvimento da lesão renal aguda após o AVC

	Total (N = 881)	LRA [-] (N = 714)	LRA [+] (N = 167)	P
Função renal				
SCr Basal (mg/dL)	1.0 (0.8 - 1.3)	1.0 (0.8 - 1.2)	1.2 (0.9 - 1.5)	<0.001
CKD-EPI Basal (mL/min/1.73m ²)	66.8 (50.2 - 86.8)	69.9 (51.5 - 88.0)	55.6 (40.8 - 75.5)	<0.001
CKD-EPI Basal < 60 mL/min/1.73m ²)	347 (39.4)	251 (35.2)	96 (57.5)	<0.001
Estagiamento CKD-EPI (5categorias)				
Estágio 1 (> 90 mL/min/1.73m ²)	176 (20.0)	158 (22.1)	18 (10.8)	0.001
Estágio 2 (60 – 89 mL/min/1.73m ²)	358 (40.6)	305 (42.7)	53 (31.7)	0.009
Estágio 3a (45 – 59 mL/min/1.73m ²)	179 (20.3)	132 (18.5)	47 (28.1)	0.005
Estágio 3b (30 – 44 mL/min/1.73m ²)	110 (12.5)	81 (11.3)	29 (17.4)	0.034
Estágios 4e 5 (< 29 mL/min/1.73m ²)	58 (6.6)	38 (5.3)	20 (12.0)	0.002
Resultados				
Lesão Renal Aguda (KDIGO)	167 (19.0)	0 (0.0)	167 (100.0)	<0.001
KDIGO Estágio				
KDIGO 1	108 (12.3)	0 (0.0)	108 (12.3)	<0.001
KDIGO 2	34 (3.9)	0 (0.0)	34 (3.9)	<0.001
KDIGO 3	25 (2.8)	0 (0.0)	25 (2.8)	<0.001
Diálise	15 (1.7)	0 (0.0)	15 (9.0)	<0.001
Tempo de internação hospitalar (dias)	5 (3 - 9)	4 (3 - 7)	10 (6 - 21)	<0.001
Mortalidade em 30 dias	113 (12.8)	38 (5.3)	75 (44.9)	<0.001
Mortalidade hospitalar	128 (14.5)	41 (5.7)	87 (52.1)	<0.001

Com relação às características clínicas do AVCI o grupo LRA [+] apresentava em média 15 pontos na escala de NIHSS. Uma média 2,5 vezes maior que o grupo LRA [-]. Na estratificação quanto à gravidade do AVCI foi observada uma diferença significativa entre grupos para todas as categorias. Os pacientes LRA [-] apresentaram maior proporção de eventos classificados como menores (40% deles com NIHSS de 1 a 4). Por outro lado os pacientes LRA [+] apresentaram uma maior proporção de eventos classificados como moderados-graves (16%) e graves (28%). Considerando apenas pacientes com NIHSS maior que 15 pontos no grupo LRA [+], 37% se encontravam no estágio KDIGO 1, 58% no estágio KDIGO 2 e 60% no estágio KDIGO 3 (Tabela 2 e Tabela 4).

Tabela 4. Características do AVC dos pacientes de acordo com o desenvolvimento da lesão renal aguda

	Total (N = 881)	LRA [-] (N = 714)	KDIGO 1 (N = 108)	KDIGO 2 (N = 34)	KDIGO 3 (N = 25)	P
Pontuação NIHSS na Admissão	7 (3 - 14)	6 (3 - 12)	12 (5 - 20)	20 (8 - 22)	18 (9 - 22)	<0.001
Gravidade do AVC						
Leve (1 - 4)	322 (36.5)	288 (40.3)	26 (24.1)	4 (11.8)	4 (16.0)	<0.001
Moderado (5 - 15)	367 (41.7)	309 (43.3)	42 (38.9)	10 (29.4)	6 (24.0)	0.093
Moderado - Grave (16 - 20)	87 (9.9)	59 (8.3)	14 (13.0)	6 (17.6)	8 (32.0)	<0.001
Grave (> 20)	105 (11.9)	58 (8.1)	26 (24.1)	14 (41.2)	7 (28.0)	<0.001
Classificação de TOAST						
Aterosclerose de grande artéria	140 (15.9)	122 (17.1)	12 (11.1)	2 (5.9)	4 (16.0)	0.161
Oclusão de pequenos vasos	158 (17.9)	136 (19.0)	13 (12.0)	5 (14.7)	4 (16.0)	0.326
Cardioembolia	230 (26.1)	172 (24.1)	39 (36.1)	12 (35.3)	7 (28.0)	0.034
AVC de Etiologia Indeterminada	353 (40.1)	284 (39.8)	44 (40.7)	15 (44.1)	10 (40.0)	0.964
Bamford/OCSP						
Síndrome Lacunar (LACS)	192 (21.8)	170 (23.8)	14 (13.0)	4 (11.8)	4 (16.0)	0.027
AVC Parcial de Circulação Anterior (PACS)	431 (48.9)	372 (52.1)	44 (40.7)	11 (32.4)	4 (16.0)	<0.001
AVC Total de Circulação Anterior (TACS)	152 (17.3)	92 (12.9)	38 (35.2)	13 (38.2)	9 (36.0)	<0.001
AVC de Circulação Posterior (POCS)	106 (12.0)	80 (11.2)	12 (11.1)	6 (17.6)	8 (32.0)	0.012
TC de crânio com contraste	360 (40.9)	310 (43.4)	29 (26.9)	11 (32.4)	10 (40.0)	0.008
Terapia de reperfusão	56 (6.4)	45 (6.3)	5 (4.6)	1 (2.9)	5 (20.0)	0.029

De acordo a classificação etiológica de TOAST os pacientes com AVCI cardioembólico apresentaram lesão renal aguda com mais frequência (34%) que os pacientes com aterosclerose de grandes vasos, doença oclusiva de pequenos vasos ou AVC de etiologia indeterminada (Tabela 2).

Na classificação de *Bamford*/OSCP os AVCs de território posterior (POCS) não mostraram diferenças significativas entre os grupos. As síndromes lacunares (LACS) foram mais comuns no grupo LRA [-] quando comparados ao grupo LRA [+] (23% e 13% respectivamente). Os AVCI totais e parciais de circulação anterior (TACS e PACS) ocorreram em 70% dos pacientes com LRA [+] (Tabela 2).

A percentagem de pacientes submetidos à tomografia de crânio com contraste iodado foi menor nos pacientes LRA [+]. Apenas 29% deles foram submetidos a esse procedimento. A realização de terapia de reperfusão com alteplase endovenosa não mostrou diferença entre os grupos com e sem LRA (Tabela 2)

O tempo de internação foi maior no grupo LRA [+], com uma média de 10 dias, mais que o dobro do grupo LRA [-] que teve uma média de apenas 4 dias. Considerando apenas os pacientes classificados como KDIGO 3 o tempo médio de internação foi de 19 dias (Tabelas 3 e 5)

Durante os 30 dias que seguiram o AVCI foram registrados 113 (12.8%) óbitos. No grupo LRA [+] a mortalidade em 30 dias foi de 44.9% (75 pacientes). Levando em consideração os estágios KDIGO 1, 2 e 3, a mortalidade observada em 30 dias foi de 32%, 70% e 64% respectivamente. No grupo LRA [-] a mortalidade nesse intervalo de tempo foi de 5.3% (Tabelas 3 e 5).

Tabela 5. Função renal e desfechos dos pacientes de acordo com o desenvolvimento da lesão renal aguda

	Total (N = 881)	No AKI (N = 714)	KDIGO 1 (N = 108)	KDIGO 2 (N = 34)	KDIGO 3 (N = 25)	P
Função renal						
SCr Basal (mg/dL)	1.0 (0.8 - 1.3)	1.0 (0.8 - 1.2)	1.2 (1.0 - 1.6)	1.1 (0.8 - 1.3)	1.2 (0.9 - 1.5)	<0.001
CKD-EPI Basal (mL/min/1.73m ²)	66.8 (50.2 - 86.8)	69.9 (51.5 - 88.0)	53.4 (38.6 - 75.8)	58.9 (50.0 - 80.5)	55.8 (35.2 - 70.1)	<0.001
CKD-EPI Basal < 60 mL/min/1.73m ²)	347 (39.4)	251 (35.2)	65 (60.2)	18 (52.9)	13 (52.0)	<0.001
Estagiamento CKD-EPI (5categorias)						
Estágio 1 (> 90 mL/min/1.73m ²)	176 (20.0)	158 (22.1)	13 (12.0)	5 (14.7)	0 (0.0)	0.004
Estágio 2 (60 – 89 mL/min/1.73m ²)	358 (40.6)	305 (42.7)	30 (27.8)	11 (32.4)	12 (48.0)	0.017
Estágio 3a (45 – 59 mL/min/1.73m ²)	179 (20.3)	132 (18.5)	28 (25.9)	14 (41.2)	5 (20.0)	0.005
Estágio 3b (30 – 44 mL/min/1.73m ²)	110 (12.5)	81 (11.3)	23 (21.3)	3 (8.8)	3 (12.0)	0.03
Estágios 4 e 5 (< 29 mL/min/1.73m ²)	58 (6.6)	38 (5.3)	14 (13.0)	1 (2.9)	5 (20.0)	0.001
Resultados						
Lesão Renal Aguda (KDIGO)	167 (19.0)	0 (0.0)	108 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	
KDIGO Estágio						
KDIGO 1	108 (12.3)	0 (0.0)	108 (12.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001
KDIGO 2	34 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (3.9)	0 (0.0)	<0.001
KDIGO 3	25 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (2.8)	<0.001
Diálise	15 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (60.0)	<0.001
Tempo de internação hospitalar (dias)	5 (3 - 9)	4 (3 - 7)	10 (6 - 19)	10 (5 - 19)	19 (6 - 38)	<0.001
Mortalidade em 30 dias	113 (12.8)	38 (5.3)	35 (32.4)	24 (70.6)	16 (64.0)	<0.001
Mortalidade hospitalar	128 (14.5)	41 (5.7)	39 (36.1)	27 (79.4)	21 (84.0)	<0.001

O tempo para o óbito foi significativamente mais curto para os pacientes LRA [+] em todos os estágios. No quinto e no décimo dia depois do ictus a mortalidade para esse grupo foi de 17 e 46% respectivamente. O aumento de 0,3 mg/dL reduziu a chance de sobrevivência em 63% no grupo LRA [+] (Figura 2).

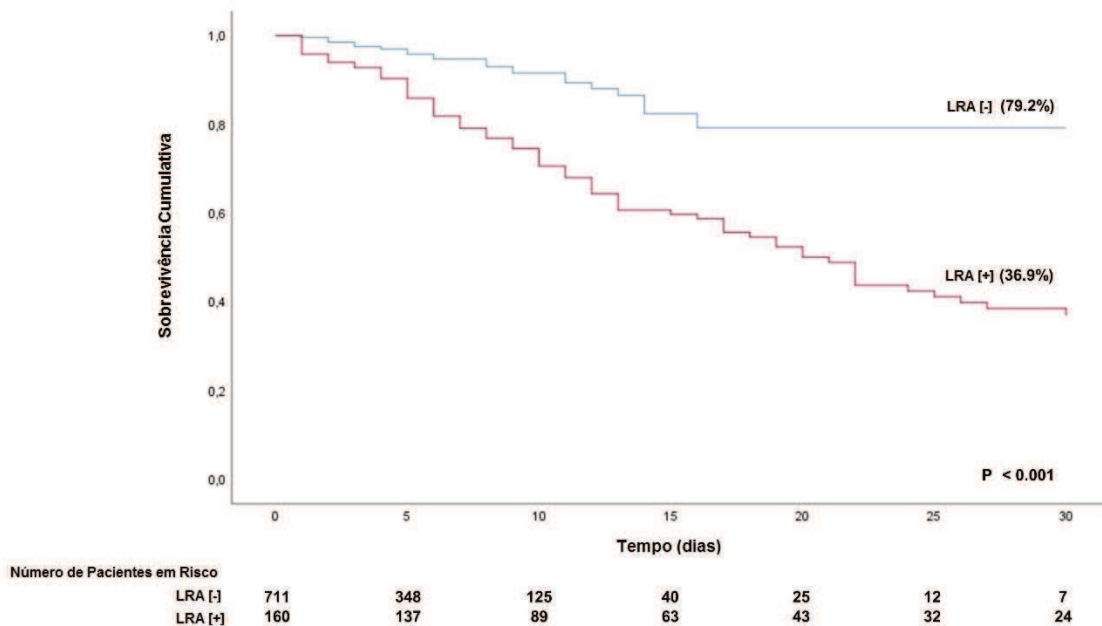


Figura 2. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier quando os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o desenvolvimento da lesão renal aguda após o AVC

Considerando as variáveis selecionadas para o estudo foi realizada análise univariada para determinar sua relação com o risco de morte em 30 dias após AVCI nos pacientes LRA [+]. Os dados referentes a análise univariada e multivariada estão expostos na tabela 6.

Tabela 6. Análise univariada e multivariada pelos modelos de riscos proporcionais de Cox - Razão de Risco e intervalo de confiança de 95% para preditores de mortalidade em 30 dias após acidente vascular cerebral

	Univariada		Multivariada	
	HazardRatio (95% CI)	P value	HazardRatio (95% CI)	P
Idade (anos)	1.03 (1.01 - 1.04)	0.002		
Pontuação NIHSS na Admissão	1.10 (1.07 - 1.13)	<0.001	1.08 (1.06 - 1.11)	<0.001
TOAST				
Aterosclerose de grande artéria	0.45 (0.23 - 0.89)	0.021		
AVC de Etiologia Indeterminada	1.65 (1.14 - 2.38)	0.008		
Bamford/OCSP				
Síndrome Lacunar (LACS)	0.48 (0.23 - 0.98)	0.045		
AVC Parcial de Circulação Anterior (PACS)	0.50 (0.33 - 0.76)	0.001		
AVC Total de Circulação Anterior (TACS)	1.90 (1.30 - 2.79)	0.001		
AVC de Circulação Posterior (POCS)	1.87 (1.17 - 2.98)	0.009		
TC de Crânio com Contraste	0.45 (0.28 - 0.70)	<0.001		
CKD-EPI Basal (mL/min/1.73m ²)	0.99 (0.98 - 1.00)	0.003		
Lesão renal Aguda (KDIGO)	3.47 (2.29 - 5.26)	<0.001	2.52 (1.66 - 3.85)	<0.001

Entre as variáveis sócio-demográficas, apenas a idade mostrou relação com aumento da mortalidade (HR 1.03, 95% IC = 1.01-1.04, p 0.002). Entre as variáveis relacionadas à etnia e comorbidades (diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia, fibrilação atrial, cardiomiopatia e tabagismo) não foi observada relação de risco para o óbito.

A pontuação na escala de NIHSS na admissão foi um fator preditivo do aumento da mortalidade no período estudado (HR 1.10, 95% IC = 1.07-1.13, $p < 0.001$).

O AVCI de etiologia indeterminada apresentou correlação com aumento da mortalidade (HR 1.65, 95% IC = 1.14-2.38), $p = 0.008$). Por outro lado, o AVCI associado a aterosclerose de grandes artérias mostrou correlação com diminuição da mortalidade em 30 dias, da mesma forma que os infartos classificados pela escala de Bamford como lacunares (HR 0.48, 95% IC = 0.23-0.98, $p = 0.045$) e parciais da circulação anterior (HR 0.5, 95% IC = 0.33-0.76, $p = 0.001$). Considerando a mesma escala, os AVCs classificados como totais de circulação anterior (HR 1.90, 95% IC = 1.30-2.79, $p = 0.001$) e de circulação posterior (HR 1.87, 95% IC = 1.17-2.98, $p = 0.009$) aumentaram o risco de óbito.

A realização de TC contrastada mostrou relação com redução da mortalidade em 30 dias (HR 0.45, 95% IC = 0.28-0.70, $p < 0.001$). A eTFG basal também mostrou relação com redução do risco de morte em 30 dias. O diagnóstico de lesão renal aguda, conforme os critérios KDIGO, mostrou relação com aumento da mortalidade (HR 3.47, 95% IC = 2.29-5.26).

A análise multivariada mostrou que a pontuação obtida na escala de NIHSS na admissão (HR 1.08, 95% IC = 1.06-1.11, $p < 0.001$) e o diagnóstico de LRA conforme os critérios KDIGO (HR 2.52, 95% IC = 1.66-3.85), $p < 0.001$) foram fatores preditivos independentes para o óbito em 30 dias.

4 DISCUSSÃO

4 DISCUSSÃO

A LRA é considerada um grave problema de saúde pública.⁽⁴⁸⁾ Sua elevada incidência em pacientes admitidos em serviços de emergência ou durante internação hospitalar se correlaciona com um prognóstico negativo, tanto em períodos curtos quanto em longo prazo, independente do cenário clínico considerado.^(23,49)

Nesse estudo algumas características clínicas, como HAS, diabetes mellitus e dislipidemia foram mais comuns entre paciente no grupo LRA [+]. Outros fatores de risco como idade, sexo masculino, etnia, presença de fibrilação atrial, miocardiopatia e tabagismo não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Nesse contexto a idade não confirmou seu papel como um fator de risco para LRA. Provavelmente devido à homogeneidade da amostra para esta variável (70 anos para o grupo LRA [+] e 69 anos para LRA [-]). Estudos experimentais mostram uma maior vulnerabilidade renal associada ao envelhecimento. O envelhecimento provoca doença renal microvascular, redução do fluxo sanguíneo renal, alterações na estrutura e funcionamento glomerular (aumento de tamanho, redução no número, fibrose túbulo intersticial)⁽⁵⁰⁾ e declínio da proteção antioxidante no nível das células tubulares.⁽⁵¹⁾

A HAS, por sua vez, se apresentou como um fator de risco para LRA na amostra estudada. Na ausência de doença renal parenquimatosa inicial, indivíduos com HAS essencial teriam maior propensão a dano renal precoce quando comparados a não hipertensos.⁽⁵²⁾ A relação entre o aumento da pressão arterial e os rins é bidirecional. Os rins participam tanto do desenvolvimento quanto da perpetuação da hipertensão essencial. As doenças renais crônicas são uma das causas mais comuns de hipertensão secundária, e a hipertensão de qualquer etiologia pode levar à insuficiência renal.⁽⁵³⁾

Entre os pacientes com hipertensão sistólica isolada, a elevação dos níveis de creatinina sérica levou ao aumento de 1,25 vezes o risco de sofrer um AVC.⁽⁵⁴⁾

Diabetes mellitus, assim como a HAS, também se apresentou como um fator de risco significativo para LRA. Disfunção tubular é comum no início do curso da nefropatia diabética.⁽⁵⁵⁾ Em pacientes com diabetes tipo 1, com normoalbuminúria inicial, os níveis de KIM-1 (*Kidney Injury Molecule*), um biomarcador urinário altamente sensível e específico no diagnóstico precoce e acompanhamento da disfunção renal, aumentam progressivamente à medida que estes pacientes passavam a apresentar microalbuminúria. Nos casos em que ocorria uma melhora da função renal, com regressão da microalbuminúria, os níveis de KIM-1 diminuía proporcionalmente.⁽⁵⁶⁾ A expressão de KIM-1 também se mostra aumentada nas lesões glomerulares associadas à doença renal com proteinúria em modelos animais de DM.⁽⁵⁷⁾ Estudo de caso controle comparou 119.966 pacientes com DM tipo 2 com 1.794.516 indivíduos não diabéticos. A incidência anual de LRA foi de 198/100.000 nos pacientes diabéticos versus 27/100.000 nos não diabéticos. A diferença se mostrou estatisticamente significativa mesmo após o ajuste para outros fatores de risco e comorbidades de LRA.⁽⁵⁸⁾

Uma meta-análise com 46.638 participantes e 1.479 AVCs, mostrou uma relação independente e significativa entre o aumento da albuminúria e a possibilidade de sofrer um infarto cerebral. O risco foi maior para pacientes com macroalbuminúria (RR 2,65, IC 95% 2,25-3,14) do que para aqueles com microalbuminúria (RR 1,58, 95% IC 1,39-1,80), revelando uma diferença significativa entre os grupos.⁽⁵⁹⁾

A associação com dislipidemia foi maior no grupo LRA [+], o que comprova o resultado de estudos realizados em diferentes grupos populacionais, os quais mostraram em indivíduos hipertensos, que o aumento nos níveis de colesterol total e a redução do

colesterol HDL provocam com mais freqüência a diminuição da TFG.⁽⁶⁰⁾ Vários estudos randomizados que avaliaram o uso das estatinas na prevenção de eventos cardiocirculatórios demonstraram também uma redução do risco de AVCi associado à diminuição dos níveis lipídicos. No entanto, estudos prospectivos observacionais não encontraram uma relação consistente entre níveis de colesterol e incidência de AVC.⁽⁶¹⁾ Os efeitos benéficos das estatinas na redução do risco de acidente vascular cerebral podem ser mediados por mecanismos adicionais de ação, como melhora da função endotelial, propriedades antioxidantes, inibição de respostas inflamatórias, ação imunomoduladoras e estabilização de lesões ateroscleróticas.⁽⁶²⁾

No nosso estudo 34% dos pacientes que desenvolveram LRA apresentavam embolia de origem cardíaca como etiologia do AVC. Essa forma de AVC é responsável por cerca de um quinto dos acidentes vasculares cerebrais isquêmicos. Em geral os casos de cardioembolia são mais graves e propensos à recorrência precoce. Sua pontuação na escala de NIHSS costuma ser mais elevada, assim como o risco de recorrência em longo prazo e a mortalidade.

A fibrilação atrial é uma importante causa de AVCI cardioembólico. Em uma amostra considerável de pacientes acompanhados por Kaiser Permanente, 8% dos beneficiários que apresentavam eTFG inferior a 60 mL / min por 1,73 m² foram diagnosticados com fibrilação atrial.⁽⁶³⁾ Outro estudo que incluiu uma grupo de pacientes com Insuficiência Renal Crônica mostrou que 20% das pessoas com DRC não-dialítica podem apresentar fibrilação atrial.⁽⁶⁴⁾

Um estudo que avaliou o prognóstico da LRA depois de um primeiro AVC mostrou que, depois de ajustados fatores de risco como idade, sexo e presença de

fibrilação atrial, os casos de cardioembolia se apresentavam como um fator independente para maior incidência de LRA.⁽⁴⁹⁾

Técnicas de neuroimagem vascular não invasivas, tais como angiotomografia (CTA), estão se tornando cada vez mais importantes na avaliação e triagem de pacientes com AVCi. Diretrizes publicadas recentemente recomendam o uso da CTA na avaliação de pacientes com AVCi secundário a oclusão de grandes vasos.⁽⁶⁵⁾ A avaliação dos níveis de creatinina sérica na chegada ao departamento de emergência e antes de realizar a CTA tornou-se uma rotina no atendimento de pacientes com AVC devido ao receio de complicações como a nefropatia induzida pelo uso de contrastes.

Na amostra estudada, a administração de contraste iodado não se mostrou um preditor independente para o desenvolvimento de LRA, embora essa complicação tenha sido observada em estudos anteriores.⁽³³⁾ A percentagem de pacientes submetidos a exames contrastados foi menor nos pacientes que desenvolveram LRA (29% versus 43% no grupo LRA [-]). Esse achado pode estar relacionado aos esforços aprimorados nos últimos anos para prevenir LRA induzida por contraste. Como os pacientes no grupo LRA [+] apresentavam níveis mais elevados de creatinina e uma menor eTFG basal, acabaram sendo submetidos à investigação complementar que não incluía o uso de contraste.

Uma revisão de trabalhos que estudaram a nefropatia induzida por contraste em pacientes com AVC, reuniu 5727 pacientes submetidos à CTA e 981 pacientes com tomografia computadorizada sem contraste. A disfunção renal foi significativamente menor entre pacientes que realizaram exames contrastados (*odds ratio* = 0,47; intervalo de confiança de 95% = 0,33-0,68; $P < 0,01$). Ajustando para a CrS basal, não houve diferença nas taxas de LRA entre os grupos (*odds ratio* = 0,34; 95% intervalo de

confiança = 0,10–1,21). A taxa global de LRA em pacientes submetidos a CTA foi de 3% (intervalo de confiança de 95% = 2% a 4%).⁽⁶⁶⁾

No que diz respeito ao tratamento do AVC na fase aguda, o ativador do plasminogênio tecidual alteplase (tPA) continua sendo o trombolítico mais bem estudado no cenário do AVCI.⁽¹⁴⁾ Um estudo observacional mostrou que pacientes com AVCI e TFG baixa apresentavam pior prognóstico em 90 dias, com maior incapacidade, mortalidade e hemorragia intracraniana sintomática.⁽⁶⁷⁾

Neste estudo foram incluídos 56 (6,4%) pacientes submetidos à trombólise endovenosa com alteplase. Esse tratamento não mostrou diferença significativa entre os grupos com e sem LRA ($p = 0.892$). Gadalean e colaboradores também não observaram diferenças significativas na prevalência de LRA entre 45 pacientes submetidos à terapia trombolítica e 59 controles, pareados por idade e sexo (35.5% versus 33.89%). A presença de LRA após realização trombólise também se mostrou um fator independente de risco para morte intra-hospitalar (HR 15.2 (95% IC [1.87 – 124.24]; $p = 0.011$)).⁽⁶⁸⁾

No nosso estudo apenas 15 (9%) pacientes que desenvolveram LRA foram submetidos à diálise durante o período de internação. Dados da literatura sugerem que a incidência de LRA que requer diálise em pacientes hospitalizados com AVC vem aumentando e confirmam que esses casos estão associados a aumento da mortalidade e eventos adversos pós-alta, como maior necessidade de cuidados prolongados, incapacidade e dependência.⁽⁶⁹⁾

Pela sua complexidade o AVC representa um subgrupo específico e peculiar de pacientes com LRA. Os dados disponíveis sobre LRA em pacientes com AVC resultam em grande parte de levantamentos de grandes bancos de dados institucionais, que selecionam sua amostra a partir do diagnóstico baseado na classificação internacional de

doenças (CID), realização de diálise regularmente ou análise de internações onde a LRA se apresenta como uma complicação clínica.^(33,70)

A despeito de certo grau de variabilidade nos critérios utilizados para seleção de pacientes com LRA e das complicações médicas associadas, a incidência de LRA nos estudos realizados em pacientes com AVC variou de 8 a 21%.^(28,71) Essa discrepância se deve, ao menos em parte, aos diferentes critérios utilizados para o diagnóstico de LRA.

Nesse estudo observamos que 19% dos pacientes com AVC desenvolveram LRA. Esse resultado foi semelhante aos 20% observados entre 647 pacientes com AVC internados em UTI por Wang, o qual utilizou os mesmos critérios para o diagnóstico de LRA. Outro estudo, que também utilizou os critérios KDIGO, avaliou 240 pacientes com AVCI confirmados por TC de crânio e observou uma incidência de 15,4% de LRA.⁽⁷²⁾

Tsagalis *et al.*,⁽⁴⁹⁾ e colaboradores mostraram que 26,7% dos pacientes com AVC agudo desenvolveram LRA. A alta incidência de LRA nesse estudo foi relacionada à idade avançada (média de idade de 70,3 anos), à baixa TFG basal e ao uso de critérios menos rigorosos para o diagnóstico de LRA. A disfunção renal pré-existente foi um dos principais contribuintes a ocorrência de LRA. Nesse estudo, apenas 13,4% pacientes com TFG basal > 60 ml/min desenvolveram LRA. Considerando as porcentagens de pacientes com TFG basal de 30 a 60 e < 30 ml/min, houve um aumento de 41,2 e 81,0%, respectivamente.⁽⁴⁹⁾

Uma meta-análise com 4.523.253 pacientes, que incluiu diferentes critérios para o diagnóstico de LRA (RIFLE e AKIN), mostrou uma prevalência de 12.9%.⁽⁶⁷⁾

A incidência relativamente maior de LRA em nosso estudo pode estar relacionada a vários fatores. Nossa amostra, assim como a de Tsagalis, incluía

pacientes com média de idade mais alta (69 anos), uma elevada prevalência de HAS (73%) e um grande número de pacientes (57%) com TFG < 60 ml/min/1.73m² no grupo LRA [+]. O critério da KDIGO, utilizado no diagnóstico de LRA, também se mostrou mais sensível que os critérios adotados por estudos anteriores.⁽⁷³⁾

Esses resultados mostram que a LRA é uma complicação comum depois de um AVC. A fisiopatologia subjacente de tais distúrbios neurológicos, comórbidos na doença renal, é controlada por sistemas autonômicos e vasorregulatórios compartilhados e por vias bidirecionais humorais e não humorais que afetam tanto o rim quanto o cérebro. Durante a lesão renal aguda, o cérebro e o rim podem interagir através da amplificação dos danos induzidos pelas citocinas, extravasamento de leucócitos, estresse oxidativo e desregulação do sódio, potássio e canais de água.⁽⁷⁴⁾ A lesão cerebral aguda pode levar a alterações neuroendócrinas que afetam diretamente o rim, aumentando a atividade do sistema nervoso simpático renal, alterando o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular e modificando a liberação de vasopressina, o que leva a alterações no balanço de sódio e água.⁽⁷⁵⁾

Além disso, a interação cerebrorenal se reflete sob o ponto de vista anatomopatológico na doença de pequenos vasos e sua vulnerabilidade a fatores de risco comuns para DCV como HAS, DM e dislipidemia. A disfunção renal neste cenário poderia resultar do efeito somatório de diferentes comorbidades, especialmente aquelas associadas ao aumento do risco para aterosclerose.⁽⁷⁶⁾

A LRA é um preditor independente de mortalidade em curto prazo após acidente vascular cerebral agudo. Os resultados deste estudo indicam que a mortalidade em 30 dias e intra-hospitalar nos pacientes que desenvolveram disfunção renal foi de 44.9% e 52.1% respectivamente.

De acordo com Friedman, a elevação da SCr se correlacionou de forma independente com o aumento da mortalidade de pacientes com AVC, após o ajuste para fatores de confusão.⁽⁷⁷⁾ MacWalter *et al.*,⁽⁷⁸⁾ relataram que após AVC agudo os pacientes com alto risco de mortalidade apresentavam clearance de creatinina (CrCl) reduzido na admissão, além de níveis elevados de SCr e uréia. Tsagalis *et al.*,⁽⁴⁹⁾ mostraram que a LRA foi um preditor independente de mortalidade num período de até 10 anos após o AVC ($p < 0,01$) e para a ocorrência de novos eventos cardiovasculares compostos ($P < 0,05$) após o ajuste para outras variáveis.

Um estudo retrospectivo, realizado em uma população da Europa Oriental, investigou a incidência e as características da LRA em pacientes com AVC e seu papel na mortalidade em curto prazo. Os autores relataram uma incidência de 14,5% de LRA associada a um aumento da mortalidade em 30 dias (43,1 versus 12,8% em pacientes sem LRA).⁽⁷⁹⁾

Outro estudo avaliou 528 pacientes com AVC e registrou mortalidade associada à LRA de 33%. Confirmando mais uma vez que a presença de LRA era um fator de risco independente para óbito hospitalar nesses indivíduos (OR 3.08; IC95% [1.49 – 6.35]).⁽²⁸⁾

Em um estudo mais recente Wang e colaboradores observaram mortalidade intra-hospitalar de 36.3 % no grupo LRA [+] versus 3.1% no grupo LRA [-] em pacientes com AVC. Esses pacientes tiveram um tempo de internação prolongado na UTI e complicações relacionadas à sepse em 80% dos casos.⁽⁶⁸⁾

Uma meta-análise que investigou a prevalência e a mortalidade associada LRA em pacientes com AVC e incluiu 237.032 pacientes com LRA, mostrou mortalidade de 30.2% em 30 dias ou intra-hospitalar.⁽⁶⁷⁾

Mesmo uma disfunção renal leve está associada ao aumento de desfechos cardiovasculares adversos a curto e longo prazo.⁽⁸⁰⁾ Uma redução de 1 mL / min na taxa de filtração glomerular, calculada pela equação de Modificação de Dieta em Doença Renal (MDRD), foi associada a um aumento de 1% no risco de mortalidade por todas as causas.⁽⁸¹⁾

Embora a creatinina sérica ainda seja o modo mais comumente usado para avaliação da função renal, ela é influenciada por vários fatores, incluindo idade, sexo, raça e peso corporal. A associação entre redução da função renal e desfechos adversos em pacientes com AVC agudo não é completamente compreendida e parece ser multifatorial. Fatores associados ao comprometimento da função renal que podem contribuir para o desfecho adverso de pacientes com AVC incluem resistência à insulina, estresse oxidativo, inflamação, disfunção endotelial, calcificações vasculares, níveis plasmáticos aumentados de fibrinogênio e homocisteína.⁽⁸²⁾

Um estudo, que avaliou a mortalidade intra-hospitalar de 821 pacientes com AVCI e AVCH, mostrou que as taxas de mortalidade foram maiores em pacientes com insuficiência renal reconhecida, seguidos por pacientes com insuficiência renal não reconhecida (taxa de filtração glomerular estimada <60 mL / min / 1,73 m² na presença de níveis normais de creatinina sérica) e ainda menores nos pacientes com função renal normal (9,9%, 9,1% e 4,4%, respectivamente, P <0,0001). Os achados foram consistentes após ajuste para idade, sexo, tabagismo atual, fibrilação atrial, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva, dislipidemia, tipo de acidente vascular cerebral, diabetes, incapacidade prévia (escala Rankin modificada ≥ 2) e gravidade do AVC (NIHSS > 10).⁽⁸²⁾

Vários estudos demonstraram que o NIHSS é um bom preditor do resultado do AVC. Um estudo que analisou as pontuações da NIHSS obtidas dentro de 24 horas do início dos sintomas do AVCi em 1200 pacientes, mostrou que cada ponto adicional no NIHSS reduzia em 17% as chances de um excelente resultado em três meses. Aos três meses, a proporção de pacientes com resultados excelentes para os escores do NIHSS de 7 a 10 e de 11 a 15 foi respectivamente de 46 e 23%. Uma pontuação na escala de NIHSS menor ou igual a 6 se correlacionou com uma boa recuperação funcional, enquanto uma pontuação maior ou igual a 16 indicou uma alta probabilidade de morte ou incapacidade grave.⁽⁸³⁾

O NIHSS fornece informações prognósticas substanciais sobre o risco de mortalidade em 30 dias de pacientes com AVCI. Foi observada uma correlação entre o aumento na pontuação do NIHSS e uma maior mortalidade em 30 dias. As taxas de mortalidade em 30 dias para AVC isquêmico agudo pelas categorias de NIHSS foram as seguintes: 0 a 7, 4,2%; 8 a 13, 13,9%; 14 a 21, 31,6%; 22 a 42, 53,5%.⁽⁸⁴⁾

O estudo de Kathri e o de Wang mostraram que pacientes com pontuação mais alta na escala de NIHSS apresentavam pior prognóstico, com níveis mais elevados de SCr e maior mortalidade. Nosso estudo mostrou que pacientes com AVC classificados pela escala de NIHSS como graves ou moderados-graves apresentaram maior incidência de LRA e mortalidade aumentada.^(28,68)

Em nosso estudo, mais de 39% dos pacientes com disfunção renal basal significativa (definida como eTFG <60 mL / min / $1,73$ m²) apresentavam valores normais de creatinina sérica na admissão. O fato de esse grupo de pacientes com insuficiência renal não reconhecida apresentar taxas de mortalidade significativamente mais altas em comparação com pacientes com função renal normal, reforça a

importância clínica da avaliação mais cuidadosa da função renal desde a admissão nos serviços de emergência. O uso de equações para a estimativa da TFG deve ser incentivado como instrumento de triagem destes pacientes.

Pela classificação TOAST o AVC de origem indeterminada pode ser definido como um infarto cerebral que não é atribuível a uma fonte de cardioembolismo definido, aterosclerose de grandes vasos ou doença oclusiva de pequenos vasos, apesar de uma avaliação vascular, cardíaca e sorológica padrão. Essa categoria inclui pacientes com causas menos comuns de embolia cardíaca, como forame oval patente, ateromatose do arco aórtico ou fibrilação atrial intermitente.⁽⁸⁵⁾ Com relação ao prognóstico, quando comparados a pacientes com AVCI não cardioembólico, esses pacientes apresentaram taxa de mortalidade e incapacidade após 6 meses semelhantes (23% vs 27 % respectivamente).⁽⁸⁶⁾ Na amostra estudada o AVC de origem indeterminada mostrou uma correlação independente com aumento da mortalidade, sugerindo um maior risco de óbito em 30 dias para este subtipo de AVC em pacientes com LRA.

O aumento da mortalidade geral neste estudo pode ser explicado, ao menos em parte, pela associação de comorbidades. A mortalidade em 30 dias foi maior nos pacientes que tinham idade mais avançada, internação mais prolongada, AVCI mais graves e associação de múltiplos fatores para DCV. Publicações anteriores relataram que o desfecho do AVCI nos primeiros 30 dias foi determinado em grande parte pelo nível de consciência e pela gravidade do AVC. A idade avançada,⁽⁸⁷⁾ pontuação na escala de NIHSS na admissão e presença de comorbidades como DM, HAS⁴ e doenças cardiovasculares⁽⁸⁸⁾ também mostraram relação independente com desfechos adversos e aumento da mortalidade em pacientes com AVCI.

Nosso estudo, até onde temos conhecimento, foi o primeiro a avaliar a LRA no contexto do AVCI no nosso meio, aplicando critérios mais recentes para o diagnóstico de LRA e usando a equação modificada de CKD-EPI para avaliação da TFG.

Este estudo não aborda, no entanto, se a associação entre LRA e mortalidade por acidente vascular cerebral isquêmico é causal. Embora tenhamos tentado ajustar para vários fatores de risco, a presença de LRA pode simplesmente refletir uma condição preexistente, associada a outros fatores de risco para DCV, agravada pelo AVCI e complicações associadas como a instabilidade hemodinâmica, desidratação e efeitos adversos de medicamentos. Neste contexto a LRA se mostra um processo complexo, caracterizado por uma variedade de alterações homeostáticas que poderiam piorar o prognóstico do AVC, independentemente de outros fatores de risco,⁽⁸⁹⁾ como a ativação da cascata inflamatória^(34,35) e o estresse oxidativo.⁽⁹⁰⁾

Mais estudos são necessários para determinar se esta é, de fato, uma relação causal e se intervenções voltadas para prevenção, identificação e tratamento precoce da LRA resultariam em redução da mortalidade no AVCI.

5 CONCLUSÃO

5 CONCLUSÃO

A LRA mostrou-se uma complicação frequente, ocorrendo em 19% dos pacientes com AVCI. A metade dos pacientes com LRA apresentava TFG basal menor que 60 ml/min/1.73m², configurando a presença de doença renal crônica. Os pacientes com AVCI que desenvolveram LRA, tiveram um tempo de internação mais prolongado, com uma média de 19 dias para pacientes classificados como KDIGO 3. Os pacientes com AVCI que desenvolveram LRA apresentaram mortalidade de 44% em 30 dias. Mesmo elevações discretas na SCr demonstraram um impacto significativo na mortalidade de pacientes com AVCI. No grupo LRA [+], 108 pacientes foram classificados como KDIGO 1, com mortalidade de 32% em 30 dias. A gravidade do AVC, determinada por escores mais altos na escala de NIHSS, e a presença de LRA em quaisquer estágios de KDIGO foram fatores independentes para o aumento da mortalidade em 30 dias.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383:245-54.
2. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO.. Survival and recurrence after first cerebral infarction: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology*. 1998;50:208-16.
3. Alonso Martinez JL, Abinzano Guillén ML, Martínez Velasco C, García Mouriz ME. Morbidity and mortality among the hospitalized aged: identification of prognostic factors. *An Med Interna*. 1995;12:420-4.
4. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*. 1994;44:626-34.
5. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1993;24:796-800.
6. Zacharia BE, Ducruet AF, Hickman ZL, Grobelny BT, Fernandez L, Schmidt JM, et al. Renal dysfunction as an independent predictor of outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-center cohort study. *Stroke*. 2009;40:2375-81.
7. Chong J, Sacco R. Risk factors for stroke, assessing risk, and the mass and high-risk approaches for stroke prevention. In: Gorelick PB, editor. *Continuum*:

- Stroke Prevention. Hagerstown, MD: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 18-34.
8. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001; 104:2746-53.
 9. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46–e215.
 10. Ministério da Saúde. Banco de Dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS. 2013; www.datasus.gov.br.
 11. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8:355-69.
 12. Brunser AM, Illanes S, Lavados PM, Muñoz P, Cárcamo D, Hoppe A, et al. Exclusion criteria for intravenous thrombolysis in stroke mimics: an observational study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:1140-45.
 13. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:3020-35.
 14. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a

- guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.
15. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebralhaemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112-23.
 16. Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology*. 2011;77:965-72.
 17. Bustamante A, García-Berrocoso T, Rodriguez N, Llombart V, Ribó M, Molina C, et al. Ischemic stroke outcome: A review of the influence of post-stroke complications within the different scenarios of stroke care. *Eur J Intern Med*. 2016;29:9-21.
 18. Patel AY, Eagle KA, Vaishnava P. Cardiac risk of noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2140-8.
 19. Singbartl K, Joannidis M. Short-term effects of acute kidney injury. *Crit Care Clin*. 2015;31:751-62.
 20. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's 0 by 25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385:2616-43.
 21. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1135-42.

22. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995;273:117-23.
23. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology World Incidence of AKI: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1482-93.
24. Parikh CR, Coca SG, Wang Y, Masoudi FA, Krumholz HM. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008;168:987-95.
25. Machado MN, Miranda RC, Takakura IT, Palmegiani E, Santos CA, Oliveira MA, et al. Acute kidney injury after on-pump coronary artery bypass graft surgery. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:247-52.
26. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med*. 1998;104:343-8.
27. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66:1613-21.
28. Khatri M, Himmelfarb J, Adams D, Becker K, Longstreth WT, Tirschwell DL. Acute kidney injury is associated with increased hospital mortality after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:25-30.

29. Snarska K, Kapica-Topczewska K, Bachórzewska-Gajewska H, Małyszko J. Renal function predicts outcomes in patients with ischaemic stroke and haemorrhagic stroke. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41:424-33.
30. Saeed F, Adil MM, Khursheed F, Daimee UA, Branch LA Jr, Vidal GA, Qureshi AI. Acute renal failure is associated with higher death and disability in patients with acute ischemic stroke: analysis of nationwide inpatient sample. *Stroke.* 2014;45:1478-80.
31. Regolisti G, Maggiore U, Cademartiri C, Cabassi A, Caiazza A, Tedeschi S, et al. Cerebral blood flow decreases during intermittent hemodialysis in patients with acute kidney injury, but not in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:79-85.
32. Ikram MA, Vernooij MW, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Breteler MM. Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke.* 2008;39:55-61.
33. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl.* 2006;(100):S11-5.
34. Edelstein CL, Schrier RW. Pathophysiology of ischemic acute renal injury. In: Schrier RW, editor. *Diseases of the Kidney and Urinary Tract.* Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2007. p. 930-61.
35. Yap SC, Lee HT. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology.* 2012;116:1139-48.
36. Akcay A, Nguyen Q, Edelstein CL. Mediators of inflammation in acute kidney injury. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:12

37. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, Lathia JD, Pletnikov M, Sun Z, et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1360-70.
38. Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H. Organ crosstalk: the role of the kidney. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15:481-7.
39. Seifter J.L., Samuels M.A. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *Semin Neurol*. 2011;31:139-43.
40. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol*. 1989;46:660-2.
41. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521-6.
42. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
43. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*. 1980;58:113-30.
44. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841-2.

45. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4 Suppl 2):1-22.
46. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12.
47. KDIGO. Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012.1-138.
48. Li PK, Burdmann EA, Mehta RL; World Kidney Day Steering Committee 2013. World Kidney Day Steering Committee 2013 Acute kidney injury: Global health alert. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22:253-8.
49. Tsagalis G, Akrivos T, Alevizaki M, Manios E, Theodorakis M, Laggouranis A, et al. Long-term prognosis of acute kidney injury after first acute stroke. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:616-22.
50. Baylis C, Corman B. The aging kidney: insights from experimental studies. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:699-709.
51. de Cavanagh EM, Piotrkowski B, Fraga CG. Concerted action of the renin-angiotensin system, mitochondria, and antioxidant defenses in aging. *Mol Aspects Med.* 2004;25:27-36.
52. Perneger TV, Nieto FJ, Whelton PK, Klag MJ, Comstock GW, Szklo M. A prospective study of blood pressure and serum creatinine. Results from the 'Clue' Study and the ARIC Study. *JAMA.* 1993;269:488-93.
53. Pirkle JL, Freedman BI. Hypertension and chronic kidney disease: controversies in pathogenesis and treatment. *Minerva Urol Nefrol.* 2013;65:37-50.

54. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhäger WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am SocNephrol.* 2002;13:2213-22.
55. Fu WJ, Xiong SL, Fang YG, Wen S, Chen ML, Deng RT, et al. Urinary tubular biomarkers in short-term type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study. *Endocrine.* 2012;41:82-8.
56. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290:F517-29.
57. Zhao X, Zhang Y, Li L, Mann D, Imig JD, Emmett N, et al. Glomerular expression of kidney injury molecule-1 and podocytopenia in diabetic glomerulopathy. *Am J Nephrol.* 2011;34:268-80.
58. Girman CJ, Kou TD, Brodovicz K, Alexander CM, O'Neill EA, Engel S, et al. Risk of acute renal failure in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2012;29:614-21.
59. Lee M, Saver JL, Chang KH, Ovbiagele B. Level of albuminuria and risk of stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:464-9.
60. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int.* 2002;62:997-1004.
61. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 2003;34:623-31.

62. Endres M J. Statins and stroke. *Cereb Blood Flow Metab. J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25:1093-110.
63. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J.* 2010;159:1102-7.
64. Bansal N, Fan D, Hsu CY, Ordonez JD, Go AS. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001303.
65. Mulder MJ, van Oostenbrugge RJ2, Dippel DW1; MR CLEAN Investigators. Letter by Mulder et al Regarding Article, "2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association". *Stroke.* 2015;46:e235.
66. Brinjikji W, Demchuk AM, Murad MH, Rabinstein AA, McDonald RJ, McDonald JS, et al. Neurons over nephrons: systematic review and meta-analysis of contrast-induced nephropathy in patients with acute stroke. *Stroke.* 2017;48:1862-8.
67. Gensicke H, Zinkstok SM, Roos YB, Seiffge DJ, Ringleb P, Artto V, et al. IV thrombolysis and renal function. *Neurology.* 2013;81:1780-8.
68. Gadalean F, Simu M, Parv F, Vorovenci R, Tudor R, Schiller A, et al. The impact of acute kidney injury on in-hospital mortality in acute ischemic stroke patients undergoing intravenous thrombolysis. *PLoS One.* 2017;12:e0185589.

69. Nadkarni GN, Patel AA, Konstantinidis I, Mahajan A, Agarwal SK, Kamat S, et al. Dialysis requiring acute kidney injury in acute cerebrovascular accident hospitalizations. *Stroke*. 2015;46:3226-31.
70. Zorrilla-Vaca A, Ziai W, Connolly ES Jr, Geocadin R, Thompson R, Rivera-Lara L. Acute Kidney Injury Following Acute Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis of Prevalence Rate and Mortality Risk. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45:1-9.
71. Wang D, Guo Y, Zhang Y, Li Z, Li A, Luo Y. Epidemiology of acute kidney injury in patients with stroke: a retrospective analysis from the neurology ICU. *Intern Emerg Med*. 2018;13:17-25.
72. Ray N, Chowdhury MA, Roy A, Muqueet MA, Paul B, Bhuiyan MM, et al. Acute kidney injury is a common complication after acute stroke in Mymensingh Medical College Hospital. *Bangladesh Med J*. 2015;44: 82-6.
73. Rodrigues FB, Bruetto RG, Torres US, Otaviano AP, Zanetta DM, Burdmann EA. Incidence and mortality of acute kidney injury after myocardial infarction: a comparison between KDIGO and RIFLE criteria. *PLoS One*. 2013;8:e69998.
74. Lu R, Kiernan MC, Murray A, Rosner MH, Ronco C. Kidney-brain crosstalk in the acute and chronic setting. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:707-19.
75. Nishi EE, Bergamaschi CT, Campos RR. The crosstalk between the kidney and the central nervous system: the role of renal nerves in blood pressure regulation. *Exp Physiol*. 2015;100:479-84.
76. Subbiah AK, Chhabra YK, Mahajan S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup. *Heart Asia*. 2016;8:56-61.

77. Friedman PJ. Serum creatinine: an independent predictor of survival after stroke. *J Intern Med.* 1991;229:175-9.
78. MacWalter RS, Wong SY, Wong KY, Stewart G, Fraser CG, Fraser HW, et al. Does renal dysfunction predict mortality after acute stroke? A 7-year follow-up study. *Stroke.* 2002;33:1630-4.
79. Covic A, Schiller A, Mardare NG, Petrica L, Petrica M, Mihaescu A, et al. The impact of acute kidney injury on short-term survival in an eastern European population with stroke. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2228-34.
80. Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Renal dysfunction and risk of ischemic stroke or TIA in patients with cardiovascular disease. *Neurology.* 2006;67:224-8.
81. Yahalom G, Schwartz R, Schwammenthal Y, Merzeliak O, Toashi M, Orion D, et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke.* 2009;40:1296-1303.
82. Pereg D, Rozenbaum Z, Vorobeichik D, Shlomo N, Gilad R, Bloch S, et al. Prevalence and Significance of Unrecognized Renal Dysfunction in Patients with Stroke. *Am J Med.* 2016;129:1074-81.
83. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology.* 1999;53:126-31.
84. Fonarow GC, Saver JL, Smith EE, Broderick JP, Kleindorfer DO, Sacco RL, et al. Relationship of national institutes of health stroke scale to 30-day mortality in

- Medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc.* 2012;1:42-50.
85. Karttunen V, Alfthan G, Hiltunen L, Rasi V, Kervinen K, Kesäniemi YA, et al. Risk factors for cryptogenic ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2002;9:625-32.
86. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol.* 2015;14:903-13.
87. Alonso Martinez JL, Abinzano Guillén ML, Martínez Velasco C, García Mouriz ME. Morbidity and mortality among the hospitalized aged. Identification of prognostic factors. *An Med Interna.* 1995;12:420-4.
88. Zacharia BE, Ducruet AF, Hickman ZL, Grobelny BT, Fernandez L, Schmidt JM, et al. Renal dysfunction as an independent predictor of outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-center cohort study. *Stroke.* 2009;40:2375-81.
89. Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, Shibazaki K, Matsumoto N, Kobayashi K, et al. . Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J NeurolSci.* 2007;255:90-4.
90. Himmelfarb J, McMonagle E, Freedman S, Klenzak J, McMenamin E, Le P, et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2449-56.

Anexo 1. Ficha de Acidente Vascular Encefálico

Ficha de Acidente Vascular Encefálico			
Data do déficit:	Hora:	Idade:	Dias de internação:
Classificação de Toast: <input type="checkbox"/> Grandes vasos <input type="checkbox"/> Cardioembólico <input type="checkbox"/> Pequenos vasos			
<input type="checkbox"/> Outras etiologias <input type="checkbox"/> Indeterminado			
Modo de instalação:		NIHSS da admissão: Rankin Modificado:	
Antecedentes patológicos			
<input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> Dislipidemia <input type="checkbox"/> Cardiomiopatia <input type="checkbox"/> AVC/AIT <input type="checkbox"/> Fibrilação atrial			
<input type="checkbox"/> Tabagismo <input type="checkbox"/> AVC/AIT <input type="checkbox"/> Outros			
Antecedentes familiares:			
<input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> Dislipidemia <input type="checkbox"/> IAM/Coronariopatia			
<input type="checkbox"/> AVC/AIT <input type="checkbox"/> Outros			
Medicamentos:			
HD: <input type="checkbox"/> AVC isquêmico <input type="checkbox"/> AIT <input type="checkbox"/> AVC hemorrágico (Volume:)			
ABCD2:			
<input type="checkbox"/> Idade > 60 anos (+1) <input type="checkbox"/> PA >= 140/90 (+1) <input type="checkbox"/> Diabetes (+1)			
<input type="checkbox"/> Perda de força Unilateral (+2) <input type="checkbox"/> Afasia sem perda de força (+1) <input type="checkbox"/> outros (0)			
Duração dos sintomas: <input type="checkbox"/> < 10 minutos (0) <input type="checkbox"/> entre 10 e 59 minutos (+1)			
<input type="checkbox"/> >= 60 minutos (+2)			
Trombólise: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Tempo porta-agulha:			
Tempo ictus-agulha:			
NIHSS Pré: NIHSS em 1 hora: NIHSS em 6 horas: NIHSS em 24h:			
Exames:			
ECG: RX de tórax TC de crânio RM encéfalo Doppler de carótidas			
Ecocardiograma Coagulograma LDL Creatinina INR			
Angiotomografia de vasos cervicais Angioressonância de vasos cervicais			
Outros:			
Classificação de Bamford: <input type="checkbox"/> PACS <input type="checkbox"/> TACS <input type="checkbox"/> LACS <input type="checkbox"/> POCS			
Complicações:			
<input type="checkbox"/> Disfagia <input type="checkbox"/> Restrito ao leito <input type="checkbox"/> Intubação orotraqueal			
<input type="checkbox"/> Sepsis <input type="checkbox"/> Antibióticos <input type="checkbox"/> Drogas vasoativas			
<input type="checkbox"/> Sedação <input type="checkbox"/> óbito <input type="checkbox"/> Delírium			
<input type="checkbox"/> Traqueostomia <input type="checkbox"/> Escaras <input type="checkbox"/> Glasgow <= 8			
Condução:			
<input type="checkbox"/> Aspirina <input type="checkbox"/> Clopidogrel <input type="checkbox"/> Estatinas <input type="checkbox"/> Warfarina			
NIHSS na alta:			
Rankin na alta:			
Encaminhado para:			
<input type="checkbox"/> Enfermaria <input type="checkbox"/> UTI <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> Unidade AVC			

Anexo 2. NIH - Escala de AVC

NIH
ESCALA
DE AVC

Instruções	Definição da escala	Pontuação
1a. Nível de Consciência: O examinador deve escolher uma resposta, mesmo que a avaliação completa seja prejudicada por obstáculos como curativo ou tubo orotraqueal, barreiras de linguagem ou traumatismo. Um 3 é dado apenas se o paciente não fizer nenhum movimento em resposta à estimulação dolorosa, para além de respostas reflexas.	0 = Acordado; responde correctamente. 1 = Sonolento, mas acorda com um pequeno estímulo, obedece, responde ou reage. 2 = Estuporoso; acorda com estímulo forte, requer estimulação repetida ou dolorosa para realizar movimentos (não estereotipados). 3 = Comatoso; apenas respostas reflexas motoras ou autonómicas, ou sem qualquer tipo de resposta.	—
1b. NDC Questões: O paciente é questionado sobre o mês e idade. A resposta deve ser correcta - não se valorizam respostas aproximadas. Pacientes com afasia ou estupor que não compreendam as perguntas têm 2. Pacientes incapazes de falar por tubo ou traumatismo orotraqueal, dislria grave de qualquer causa, barreiras de linguagem ou qualquer outro problema não secundário a afasia receberão 1. É importante considerar apenas a resposta inicial e que o examinador não "ajude" o paciente com dicas verbais ou não verbais.	0 = Responde a ambas as questões correctamente. 1 = Responde a uma questão correctamente. 2 = Não responde a nenhuma questão correctamente.	—
1c. NDC Ordens: O paciente é solicitado a abrir e fechar os olhos e depois abrir e fechar a mão não parética. Substitua por outro comando de um único passo se as mãos não puderem ser utilizadas. Devemos valorizar uma tentativa inequívoca, ainda que não completada devido à fraqueza muscular. Se o paciente não responde à ordem, a tarefa deve ser demonstrada usando gestos e o resultado registado. Aos pacientes com trauma, amputação ou outro impedimento físico devem ser dadas ordens simples adequadas. Pontue só a primeira tentativa.	0 = Realiza ambas as tarefas correctamente. 1 = Realiza uma tarefa correctamente. 2 = Não realiza nenhuma tarefa correctamente.	—
2. Melhor Olhar Conjugado: Teste apenas os movimentos oculares horizontais. Os movimentos oculares voluntários ou reflexos (oculocefálicos) são pontuados, mas a prova calórica não é avaliada. Se o paciente tem um desvio conjugado do olhar, que é revertido pela actividade voluntária ou reflexa, a pontuação será 1. Se o paciente tem uma parésia de nervo sinérgico isolada (NC II, IV ou VI), pontue 1. O olhar é testado em todos os pacientes afásicos. Os pacientes com trauma ou curativo ocular, cegueira pré-existente ou outro distúrbio de acuidade ou campo visual devem ser testados com movimentos reflexos e a escolha feita pelo examinador. Estabelecer contacto visual e mover-se perto do paciente de um lado para outro pode esclarecer a presença de parálisis do olhar conjugado.	0 = Normal. 1 = Parálisis parcial do olhar conjugado. Esta pontuação é dada quando o olhar é anormal em um ou ambos os olhos, mas não há desvio forçado ou parésia total do olhar conjugado. 2 = Desvio forçado ou parésia total do olhar conjugado não revertidos pela manobra oculocefálica.	—
3. Campos visuais: Os campos visuais (quadrantes superiores e inferiores) são testados por confrontação, utilizando contagem de dedos ou ameaça visual, conforme apropriado. O paciente pode ser encorajado, mas basta identificar olhando para o lado em que mexem os dedos para ser considerado como normal. Se houver cegueira unilateral ou enucleação, os campos visuais no olho restante são avaliados. Pontue 1 apenas se houver uma assimetria clara, incluindo quadrantanopsia. Se o paciente é cego por qualquer causa, pontue 3. A estimulação dupla simultânea é realizada neste momento. Se houver extinção, o paciente recebe 1 e os resultados são usados para responder a questão 11.	0 = Sem défices campimétricos. 1 = Hemianopsia parcial. 2 = Hemianopsia completa. 3 = Hemianopsia bilateral (cego, incluindo cegueira cortical).	—
4. Parésia Facial: Pergunte ou use gestos para encorajar o paciente a mostrar os dentes ou levantar as sobrancelhas e fechar com força os olhos. Pontue a simetria da contração facial em resposta ao estímulo doloroso nos pacientes pouco responsivos ou que não compreendam. Na presença de traumatismo, tubo orotraqueal, adesivos ou outra barreira física que possam esconder a face, estes devem ser removidos, tanto quanto possível.	0 = Movimentos normais simétricos. 1 = Parálisis facial minor (apagamento de prega nasolabial, assimetria no sorriso). 2 = Parálisis facial central evidente (parálisis facial inferior total ou quase total). 3 = Parálisis facial completa (ausência de movimentos faciais das regiões superior e inferior de um lado da face).	—
5. Membros Superiores: O braço é colocado na posição apropriada: extensão dos braços, palmas para baixo, a 90° se sentado ou a 45° se posição supina. Pontue-se a queda do braço quando esta ocorre antes de 10 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz ou gestos, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, começando no braço não-parético. Apenas no caso de amputação ou anquilose do ombro o item poderá ser considerado como não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita fundamentando esta escolha.	0 = Sem queda; mantém o braço a 90° (ou 45°) por um período de 10 segundos. 1 = Queda parcial antes de completar o período de 10 segundos; não chega a tocar na cama ou outro suporte. 2 = Algum esforço contra a gravidade; o braço acaba por cair na cama ou outro suporte antes dos 10 segundos, mas não de forma imediata. 3 = Nenhum esforço contra a gravidade; o braço cai logo; parado, o membro faz algum movimento. 4 = Nenhum movimento. NT = Amputação ou anquilose, explique: _____ 5a. Membro Superior esquerdo 5b. Membro Superior direito	—
6. Membros Inferiores: A perna é colocada na posição apropriada: extensão a 30°. Teste sempre na posição supina. Pontue-se a queda da perna quando esta ocorre antes de 5 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz ou gestos, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, começando na perna não-parética. Apenas no caso de amputação ou anquilose da anca o item poderá ser considerado como não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita fundamentando esta escolha.	0 = Sem queda; mantém a perna a 30° por um período de 5 segundos. 1 = Queda parcial antes de completar o período de 5 segundos; não chega a tocar na cama ou outro suporte. 2 = Algum esforço contra a gravidade; a perna acaba por cair na cama ou outro suporte antes dos 5 segundos, mas não de forma imediata. 3 = Nenhum esforço contra a gravidade; a perna	—

N I H ESCALA DE · AVC

<p>cai logo; pousado, o membro faz algum movimento.</p> <p>4 = Nenhum movimento.</p> <p>NT = Amputação ou anquilose, explique: _____</p> <p>5a. Membro Inferior Esquerdo</p> <p>5b. Membro Inferior Direito</p>	<p>_____</p>	<p>examinador. A quantidade de informação que pode ser trocada é limitada; o examinador assume a maior parte da comunicação; o examinador não consegue identificar itens do material fornecido a partir da resposta do paciente.</p> <p>3 = Mutismo, afasia global; sem discurso ou compreensão verbal minimamente úteis.</p>
<p>7. Ataxia de membros: Este item procura evidência de lesão cerebelosa unilateral. Teste com os olhos abertos. No caso de déficit de campo visual, assegure-se que o teste é feito no campo visual intacto. Os testes dedo-nariz e calcinar-joelho são realizados em ambos os lados e a ataxia é valorizada, apenas, se for desproporcional em relação à fraqueza muscular. A ataxia é considerada ausente no doente com perturbação da compreensão ou plégico. Apenas no caso de amputação ou anquilose o item pode ser considerado como não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita fundamentando esta escolha. No caso de cegueira, peça para tocar com o dedo no nariz a partir da posição de braço estendido.</p>	<p>0 = Ausente.</p> <p>1 = Presente em 1 membro.</p> <p>2 = Presente em 2 membros.</p> <p>NT = Amputação ou anquilose, explique: _____</p>	<p>10. Disartria: Se acredita que o doente consegue, pede-se para ler ou repetir as palavras da lista anexa. Se o paciente tem afasia grave, a clareza da articulação da fala espontânea pode ser pontuada. Este item é considerado não testável (NT) apenas se o doente estiver entubado ou tiver outras barreiras físicas que impeçam o discurso. Não diga ao paciente a razão pela qual está a ser testado.</p> <p>0 = Normal.</p> <p>1 = Disartria leve a moderada; doente com voz arrastada pelo menos algumas palavras, e na pior das hipóteses pode ser entendido com alguma dificuldade.</p> <p>2 = Disartria grave; voz do doente é tão arrastada que chega a ser ininteligível, na ausência ou desproporcionalmente a difasia, ou tem mutismo ou anartria.</p> <p>NT = Entubado ou outra barreira física; explique _____</p>
<p>8. Sensibilidade: Avalie a sensibilidade ou mímica facial à picada de alfinete ou a resposta de retirada ao estímulo doloroso em paciente obnubilado ou afásico. Só a perda de sensibilidade atribuída ao AVC é pontuada. Teste tantas as partes do corpo - membros superiores (exceto mãos), inferiores (exceto pés), tronco e face - quantas as necessárias para avaliar com precisão uma perda hemisensitiva. Pontue com 2 só se uma perda grave ou total da sensibilidade puder ser claramente demonstrada. Deste modo, doentes estuporosos ou afásicos irão ser pontuados possivelmente com 1 ou 0. O doente com AVC do tronco cerebral com perda de sensibilidade bilateral é pontuado com 2. Se o paciente não responde e está quadriplégico, pontue 2. Pacientes em coma (item 1a-3) são pontuados arbitrariamente com 2 neste item.</p>	<p>0 = Normal; sem perda de sensibilidade.</p> <p>1 = Perda de sensibilidade leve a moderada; o doente sente menos a picada, ou há uma perda da sensibilidade dolorosa à picada, mas o paciente sente a tocar.</p> <p>2 = Perda da sensibilidade grave ou total; o paciente não sente que está sendo tocado.</p>	<p>11. Extinção e Desatenção, antiga negligência. A informação suficiente para a identificação de negligência pode ter sido obtida durante os testes anteriores. Se o doente tem perda visual grave, que impede o teste de estimulação visual dupla simultânea, e os estímulos cutâneos são normais, a pontuação é normal. Se o doente tem afasia, mas parece identificar ambos os lados, é pontuado como normal. A presença de negligência visuoespacial ou anosagnosia contribuem também para a evidência de anormalidade. Como a anormalidade só é pontuada se presente, o item nunca é considerado não testável.</p> <p>0 = Nenhuma anormalidade.</p> <p>1 = Desatenção visual, tátil, auditiva, espacial ou pessoal, ou extinção à estimulação simultânea em uma das modalidades sensoriais.</p> <p>2 = Profunda hemidesatenção ou hemidesatenção para mais de uma modalidade; não reconhece a própria mão e se orienta apenas para um lado do espaço.</p>
<p>9. Melhor linguagem: Durante a pontuação dos itens precedentes obterá muita informação acerca da capacidade de compreensão. Pede-se ao doente para descrever o que está a acontecer na imagem em anexo, para nomear objectos num cartão de nomeação anexo e para ler uma lista de frases em anexo. A compreensão é julgada a partir destas respostas, assim como as referentes às ordens dadas no exame neurológico geral precedente. Se a perda visual interferir com os testes, peça ao doente para identificar objetos colocados na mão, repetir frases e produzir discurso. O paciente entubado deve escrever as respostas. O doente em coma (1a-3) será pontuado arbitrariamente com 3. O examinador deve escolher a pontuação no doente com estupor ou pouco colaborante, mas a pontuação de 3 está reservada a doentes em mutismo e que não cumprem nenhuma ordem simples.</p>	<p>0 = Sem afasia; normal.</p> <p>1 = Afasia leve a moderada; perda óbvia de alguma fluência ou dificuldade de compreensão, sem limitação significativa das ideias expressas ou formas de expressão. Contudo, o discurso e/ou compreensão reduzidos dificultam ou impossibilitam a conversa sobre o material fornecido, o examinador consegue identificar figuras ou itens da lista de nomeação a partir da resposta do paciente.</p> <p>2 = Afasia grave; toda a comunicação é feita através de expressões fragmentadas; necessidade de interferência, questionamento e adivinhação por parte do</p>	<p>_____</p>

Anexo 3. Classificação Clínica de Bamford para AVC Agudo

Classificação clínica de Bamford para AVC agudo

1 – Síndromes lacunares (Lacs)

- Síndrome motora pura.
- Síndrome sensitiva pura.
- Síndrome sensitivo-motora.
- Disartria – “Clumsy Hand”.
- Hemiparesia atáxica.
 - * S/ afasia, distúrbio visuoespacial, distúrbio do campo visual.
 - * *Deficits* proporcionados.

2 – Síndromes da circulação anterior total (Tacs)

- Hemiplegia.
- Hemianopsia.
- Disfunção cortical superior (linguagem, função visuoespacial, nível de consciência).
 - * 25% secundária ao hematoma intraparenquimatoso.

3 – Síndromes da circulação anterior parcial (Pacs)

- *Deficit* sensitivo-motor + hemianopsia.
- *Deficit* sensitivo-motor + disfunção cortical.
- Disfunção cortical + hemianopsia.
- Disfunção cortical + motor puro (monoparesia).
- Disfunção cortical isolada.

4 – Síndromes da circulação posterior (Pocs)

- Paralisia de nervo craniano (única ou múltipla) ipsilateral + *deficit* S/M contralateral.
- *Deficit* S/M bilateral.
- Alt. movimentos conjugados dos olhos.
- Disfunção cerebelar s/ *deficit* de trato longo ipsilateral.
- Hemianopsia isolada ou cegueira cortical.

Anexo 4. Classificação Etiológica do AVCI (Toast)**Classificação etiológica do AVCI (Toast)****1 – Aterosclerose de grandes artérias**

Nos infartos por aterosclerose de grandes artérias, os exames dos vasos (por intermédio de Doppler de carótidas, Doppler transcraniano, angiorressonância ou angiotomografia dos vasos cranianos) demonstram estenose maior que 50% ou oclusão de grandes ramos arteriais (intra ou extracranianos) do mesmo lado da lesão central ou placas complexas na aorta ascendente ou transversa (> 4mm). A tomografia do crânio (TC) ou ressonância magnética do crânio (RM) em geral demonstra lesões cerebrais maiores que 1,5cm de diâmetro. Outros exames devem excluir fontes potenciais de cardioembolia.

2 – Cardioembolismo

Os infartos cardioembólicos são decorrentes de oclusão de vaso cerebral por êmbolos provenientes do coração. As principais doenças cardíacas potencialmente emboligênicas podem ser classificadas em alto e médio risco de embolização (Tabela 2).

3 – Oclusão de pequenas artérias (lacunas)

Nos infartos por oclusão de pequenas artérias cerebrais, também chamados *infartos lacunares*, o paciente apresenta clínica de síndrome lacunar (*deficit* neurológico sem comprometimento cortical) e, em geral, a TC ou RM demonstram lesões pequenas (lacunas) no território de artérias perfurantes, ou seja, núcleos da base, tálamo, tronco cerebral, coroa radiada e cápsulas interna e externa menores que 1,5cm de diâmetro. Ocorrem por degeneração dos pequenos vasos e de arteríolas perfurantes, por ação direta da hipertensão arterial crônica, associada ou não ao diabetes melito.

4 – Infartos por outras etiologias

Infartos com outras etiologias englobam todas as causas que diferem destas três primeiras, por exemplo: vasculopatias não ateroscleróticas (Moyamoya, dissecação arterial), desordens hematológicas (anemia falciforme), coagulopatias (deficiência de fatores fibrinolíticos), vasculites (varicela, lúpus, meningite) etc.

5 – Infartos de origem indeterminada

Os infartos de causa indeterminada são aqueles que não se enquadram nas categorias anteriores, apesar de investigação completa.

Anexo 5. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

	FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO- FAMERP - SP	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: Lesão renal aguda após acidente vascular encefálico no hospital de base de São José do Rio Preto		
Pesquisador: FABIO DE NAZARÉ OLIVEIRA		
Área Temática:		
Versão: 2		
CAAE: 60302016.0.0000.5415		
Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE REGIONAL DE MEDICINA S J RIO PRETO		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 1.849.103		
Apresentação do Projeto: Idem parecer 1.772.315		
Objetivo da Pesquisa: Idem parecer 1.772.315		
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Idem parecer 1.772.315		
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Idem parecer 1.772.315		
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Idem parecer 1.772.315		
Recomendações: Apenas para esclarecer: mesmo que não seja pleiteado auxílio financeiro todo projeto tem um custo operacional que deve ser explicitado.		
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Nenhuma		
Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5418 Bairro: VILA SAO PEDRO CEP: 15.090-000 UF: SP Município: SAO JOSE DO RIO PRETO Telefone: (17)3201-5813 Fax: (17)3201-5813 E-mail: oepfamerp@famerp.br		
<small>Página 01 de 02</small>		



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 1.849.103

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_797607.pdf	09/11/2016 11:14:08		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	AVC_IRA.docx	09/11/2016 11:10:27	FABIO DE NAZARE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Solicitacao_de_dispensa_do_TCLE.pdf	26/09/2016 07:52:55	FABIO DE NAZARE OLIVEIRA	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	26/09/2016 07:52:45	FABIO DE NAZARE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_para_todos_os_projetos_2005.pdf	26/09/2016 07:52:12	FABIO DE NAZARE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_para_todos_os_projetos_2005.docx	26/09/2016 07:52:01	FABIO DE NAZARE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	26/09/2016 07:51:41	FABIO DE NAZARE OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO JOSE DO RIO PRETO, 05 de Dezembro de 2016

Assinado por:
GERARDO MARIA DE ARAUJO FILHO
(Coordenador)