



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Natalia Eduarda Furlan

**Associação entre níveis de pressão arterial e letalidade na fase aguda do
acidente vascular cerebral: estudo prospectivo**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Adjunto Luis Cuadrado Martin

Coorientador: Prof. Ass. Dr Rodrigo Bazan

Botucatu
2015

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Natalia Eduarda Furlan

**Associação entre níveis de pressão arterial e letalidade na
fase aguda do acidente vascular cerebral: estudo
prospectivo**

**Botucatu
2015**

Natalia Eduarda Furlan

Associação entre níveis de pressão arterial e letalidade
na fase aguda do acidente vascular cerebral: estudo
prospectivo

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Fisiopatologia em Clínica
Médica.

Orientador: Prof. Adjunto Luis Cuadrado Martin

Co - orientador: Prof. Ass. Dr. Rodrigo Bazan

Botucatu

2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Furlan, Natalia Eduarda.

Associação entre níveis de pressão arterial e letalidade na fase aguda do acidente vascular cerebral: estudo prospectivo / Natalia Eduarda Furlan. - Botucatu, 2015

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luis Cuadrado Martin

Coorientador: Rodrigo Bazan

Capes: 40101002

1. Acidente vascular cerebral. 2. Tratamento intensivo. 3. Hipertensão. 4. Mortalidade.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral; Hipertensão arterial; Óbito.

Natalia Eduarda Furlan

Associação entre níveis de pressão arterial e letalidade na fase aguda do acidente vascular cerebral: estudo prospectivo.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre

Orientador: Prof. Adjunto Luis Cuadrado Martin

Co - orientador: Prof. Ass. Dr. Rodrigo Bazan

Comissão examinadora

Profº. Dr Luis Cuadrado Martin

Universidade Estadual Paulista - Botucatu

Profº. Dr Luis Eduardo Gomes Garcia Betting

Universidade Estadual Paulista - Botucatu

Profª. Dra Márcia de Fátima Faraldo Martinez Garcia

Faculdade EduVale - Avaré

Botucatu, 27 de Agosto de 2015

Dedicatória

Dedico essa dissertação, primeiramente a Deus, que nesses anos de confecção desse trabalho me trouxe muitas coisas boas, entre elas meu filho **Heitor**, razão da minha luta e minha perseverança, que com sua chegada antecipada nos envolveu em um turbilhão de emoções, nos dando as respostas de todas as dúvidas e incertezas, com sua melhora a cada dia, grama a grama e sua vontade de viver, com isso entendemos que precisaríamos de paciência para tê-lo em casa, nos dando a certeza que veio para nos ensinar muito - "Por que não pensar o quão sortudos fomos de poder nos vermos antes da hora?"

Á meu marido Eduardo, sempre me auxiliando e ajudando nessa caminhada.

Minha mãe Delcira e meu pai Paulo, apoio e incentivo constante.

Minha irmã Paula e meus sobrinhos João Victor e Pietro.

E a todos meus familiares que direta ou indiretamente contribuíram para essa conquista.

Agradecimentos

À minha mãe, me ajudando nas digitações das coletas de dados e cuidando do Heitor enquanto eu realizava a pesquisa.

Ao meu marido pelo auxílio nas formatações.

À equipe de profissionais do SENAC Botucatu, com atenção especial ao gerente Diogo, sempre me apoiando.

A toda equipe das UTIs adulto: Central e PS, pela compreensão e disponibilização dos prontuários.

À enfermeira Meire pelo apoio, e por ter me indicado o Dr. Cuadrado como orientador.

Ao meu orientador Dr. Cuadrado e co – orientador Dr. Bazan, pela paciência, profissionalismo, tempo dispensado, ensinamentos e compreensão.

E aos que não citei, mais que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho.

MUITO OBRIGADA.

Resumo

FURLAN, N. E. **Associação entre níveis de pressão arterial e letalidade na fase aguda do acidente vascular cerebral: estudo prospectivo.** 2015. 47 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

Objetivo: Verificar a associação entre pressão arterial (PA) e letalidade do Acidente Vascular Cerebral (AVC), na fase aguda, em pacientes internados nas unidades de terapia intensiva (UTIs) de um hospital universitário.

Métodos: Estudo observacional e prospectivo. Foram analisados pacientes com idade superior a 18 anos e de ambos os sexos, internados nas UTIs com diagnóstico de AVC hemorrágico e isquêmico. Foram excluídos os portadores de hemorragia subaracnóidea. Foram avaliados o índice APACHE II, a escala de Rankin modificada, a escala internacional de AVC do National Institute of Health (NIHSS) (NIH, 2009) e o valor da PA no momento da internação dos pacientes, bem como durante toda primeira semana, além de dados clínicos e laboratoriais. O desfecho primário foi o óbito, por todas as causas, nos primeiros sete dias e os secundários foram o óbito por causa neurológica e o óbito por causa não neurológica, no mesmo período.

Resultados: Foram analisados 146 pacientes, a média de idade foi de $66,3 \pm 13,4$ anos, 56,1% dos pacientes foram do sexo masculino, a raça predominante foi a branca, em 89% dos analisados, a forma isquêmica da doença acometeu 69,1% dos pacientes. Dentre todos os pacientes 80,1% eram hipertensos e o valor médio do escore NIHSS foi de $16,4 \pm 6,5$ pontos. Pacientes que apresentaram PA, na admissão e nas primeiras 48 horas de internação, com valores abaixo de 140 mm Hg apresentaram maior chance de óbito. Essa associação foi observada apenas quanto ao óbito de origem não neurológica, bem como apresentou significância estatística marginal na análise múltipla, com ajuste para o NIHSS, tipo de AVC, maior variabilidade da PA, variabilidade da glicemia, realização de trombólise, ocorrência de

infecção e creatinina. Já a variabilidade da PA, apresentou associação estatisticamente significativa com o desfecho primário, independente dos fatores de confusão avaliados.

Conclusão: Houve associação negativa entre PA e letalidade do AVC, na fase aguda, em pacientes internados nas unidades de terapia intensiva. Essa associação foi presente apenas para as causas não neurológicas. A variabilidade da PA apresentou associação direta com a letalidade.

Descritores

- 1.Acidente Vascular Cerebral;
- 2.Hipertensão Arterial;
3. Óbito.

Abstract

FURLAN, N.E. **The relationship between blood pressure and mortality in stroke: prospective study.** 2015. 47 f. Master Thesis - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

Objective: Investigating the association between blood pressure (BP) and lethality in stroke in the acute phase, in patients in intensive care units (ICU) of a university hospital.

Methods: It is a prospective trial. This study has analyzed patients older than 18 years and of both sexes, admitted in the ICU with a diagnosis of hemorrhagic and ischemic stroke. It has excluded patients with subarachnoid hemorrhage. We have evaluated the APACHE II index, the modified Rankin scale, the international scale of the accident stroke of the National Institute of Health (NIHSS) (NIH, 2009) and the value of BP at admission of patients, as well during their first week, clinical and laboratory data. The primary outcome was death, from all causes, in the first seven days and the secondary endpoints were death from neurological and non-neurological causes during the same period.

Results: The study analyzed 146 patients, the average age was $66.3 \pm 13,4$ years, 56.1% of patients were male, the predominant race was the white, in 89% of analyzed, ischemic form of the disease affected 69 1% of patients. Among all patients 80.1% were hypertensive and the average value of NIHSS score was $16.4 \pm 6,5$ points. Patients with PA, on arrival and in the first 48 hours of admission, with values below 140 mm Hg had higher chance of death. This association was observed only on the non-neurological origin of death, and it showed marginal statistical significance in the multivariate analysis, adjusted for NIHSS, type of stroke, BP variability, variability of blood glucose, thrombolysis, occurrence of infection and creatinine. Since the BP variability, showed a statistically significant association with the primary outcome, independent of confounders evaluated.

Conclusion: There was a negative association between PA and mortality of stroke in the acute phase in patients in intensive care units. This association was present only for non-neurological causes. The variability of PA showed a direct association with mortality.

Key words

1. Stroke;
2. Arterial Hypertension;
3. Death.

Lista de tabelas

- Tabela 1. Comparação de variáveis prognósticas em relação à ocorrência ou não do desfecho primário.....24
- Tabela 2. Análise de regressão logística univariada considerando a variável desfecho a ocorrência de óbito nos primeiros sete dias pós AVC26
- Tabela 3. Análise de regressão logística univariada, considerando a variável valor da pressão arterial de admissão, em relação à letalidade por causas neurológicas nos primeiros sete dias após a internação.**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 4. Análise de regressão logística univariada, considerando a variável valor da pressão arterial nas primeiras 48 horas após a admissão, em relação a letalidade por causas neurológicas nos primeiros sete dias após a internação. ..**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 5. Análise de regressão logística univariada, considerando a variável valor da pressão arterial de admissão, em relação à letalidade por causas não neurológicas nos primeiros sete dias após a internação.**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 6. Análise de regressão logística univariada, considerando a variável valor da pressão arterial sistêmica nas primeiras 48 horas após a admissão, em relação a letalidade por causas não neurológicas nos primeiros sete dias após a internação.**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 7. Análise de regressão logística múltipla.**Erro! Indicador não definido.**

Lista de abreviaturas e siglas

AVC – acidente vascular cerebral

AVCh – acidente vascular cerebral hemorrágico

AVCi – acidente vascular cerebral isquêmico

Creat. – creatinina

CV – coeficiente de variação

HA – hipertensão arterial

HAS – hipertensão arterial sistêmica

HGT – hemoglicoteste

HIC – hipertensão intracraniana

IAM – infarto agudo do miocárdio

In. – inicial

NIHSS – National Institute of Health

PA – pressão arterial

PAD - pressão arterial diastólica

PAS – pressão arterial sistólica

RC - razão de chance

SUS - Sistema Único de Saúde

T – temperatura

Tot. - total

UTIs – unidades de terapias intensivas

Sumário

Introdução	13
Objetivo	16
Materiais e Métodos	17
Pacientes	17
Critérios de inclusão e exclusão	17
Variáveis avaliadas	17
Categorização da PA.....	20
Análise estatística.....	21
Resultados	22
Análise de regressão logística univariada	25
Associação da PA com óbito em relação ao tipo de AVC.....	28
Associação PA com óbito por Hipertensão Intracraniana (HIC).....	28
Associação PA com óbito por outras causas.	29
Análise de regressão logística múltipla	30
Discussão	32
Limitações	36
Conclusão	37
Referências Bibliográficas	38
Anexo	46

Introdução

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) esta entre as principais causas de óbito e sequelas incapacitantes em adultos no Brasil e no mundo, e das 15 milhões de pessoas que anualmente sofrem AVC, 5 milhões morrem e outras 5 milhões ficarão permanentemente deficientes, causando enormes encargos para a família e comunidade ^{1,2}.

O Sistema Único de Saúde (SUS) registrou em 2008 cerca de 200 mil internações por AVC, sendo que 33 mil casos evoluíram para óbito ³.

A hipertensão arterial (HA) é o principal fator de risco para a ocorrência do AVC. O estudo INTERSTROKE, em que o Brasil foi um dos 22 países participantes, identificou a hipertensão arterial sistêmica (HAS) como o mais importante fator de risco modificável para o AVC ⁴. Estima-se que cerca de 70% de todos os quadros vasculares cerebrais são decorrentes dessa alteração ⁵. Controlar a pressão arterial (PA) é uma das prioridades fundamentais na prevenção dos AVCs, porém, lamentavelmente, a regra das metades continua válida: de todos os hipertensos, só metade sabe que é hipertenso, dos que sabem, só metade tratam e dos que tratam, só metade estão com níveis adequados de PA ⁶.

A maioria dos idosos tem algum bloqueio do suprimento de sangue arterial para o cérebro, que comumente é causado por placas de ateroscлерóticas, levando ao AVC ⁷. Também a doença de pequenos vasos e de grandes vasos (ateroembolismo), bem como a doença cardioembólica podem levar ao AVC ⁸. A diminuição da PA previne a ocorrência de AVCs: é o que mostra a maioria dos estudos ⁹.

Esses estudos citados acima foram realizados em pacientes sem AVC prévio ou na fase estável da doença. Poucos estudos avaliaram pacientes em fase aguda do AVC: a PA elevada durante esta fase agrava o edema cerebral ¹⁰. Predis põe a transformações hemorrágicas, e, na forma hemorrágica da doença, aumenta a expansão do hematoma. Por outro lado, ainda na fase aguda, PA muito baixa causa diminuição da perfusão na zona de

penumbra ao redor do AVC ¹¹. A zona de penumbra é um território de isquemia potencialmente reversível, que se localiza ao redor da área de lesão irreversível ¹². Assim, a relação da PA pode aumentar a zona afetada, portanto, o manejo da pressão depende de múltiplos fatores como etiologia do AVC, níveis pressóricos e possibilidade ou não de trombólise.

Na fase aguda, tanto o AVC hemorrágico como o isquêmico apresentam elevação da PA em 80% dos casos. Vários estudos internacionais têm identificado um formato de “U” na relação entre PA e letalidade, de maneira que PA alta ou baixa demais está relacionada com o aumento da morte precoce ou tardia em pacientes que apresentaram essa doença ¹¹.

O International Stroke Trial (IST) mostrou que os limites da PA excessivamente elevados ou baixos, estão associados a pior prognóstico, representando uma curva em “U”, na qual os níveis sistólicos entre 150 mmHg e 180 mmHg parecem estar associados com os melhores resultados ¹³. Tikhonoff mostrou a relação em forma de curva de “U” entre o desfecho da fase aguda do AVC e PA, com o melhor resultado nos níveis de pressão arterial sistólica (PAS), variando de cerca de 140 e 180 mmHg, porém conclui que há necessidade de confirmação do papel terapêutico da redução da PA no AVC isquêmico (AVCi) ou hemorrágico (AVCh) agudo ¹⁴. Vemmos et al (2004) ¹⁵ também mostraram uma relação em “U” entre PA e letalidade na fase aguda do AVC, tanto isquêmico como hemorrágico, foram analisados 1.121 pacientes no momento da internação, acompanhados por 1 ano.

Já um estudo retrospectivo avaliou isoladamente os valores da PA diurna e noturna de 817 pacientes, por 3 meses, que estavam na fase aguda do AVC, e não encontrou relação em “U” entre PA e letalidade ¹⁶. Carlberg et al. (1993) ¹⁷ analisaram por 30 dias 945 pacientes conscientes e inconscientes admitidos com AVC. Os resultados mostraram que pacientes inconscientes obtiveram uma maior taxa de letalidade com o aumento da PA, já pacientes admitidos conscientes o aumento do PA não foi relacionado com a maior taxa de letalidade.

É importante notar que é recomendado controle mais intensivo da PA no AVCh e na trombólise do AVCi ¹⁸. Mesmo assim as diretrizes da American Heart Association/American Stroke Association de 2013 ressaltam que *“It remains unclear what the risk-benefit ratio is for lowering or raising the blood pressure during acute ischemic stroke. Larger trials with well-defined criteria are needed. At this time, the previous recommendation not to lower the blood pressure during the initial 24 hours of acute ischemic stroke unless the blood pressure is >220/120 mmHg or there is a concomitant specific medical condition that would benefit from blood pressure lowering remains reasonable.”* ¹⁸.

Outras variáveis tais como controle glicêmico ¹⁹, função renal ²⁰, escala de gravidade do AVC ²¹ e temperatura corporal ²² também se associam ao prognóstico do AVC agudo e devem ser levadas em conta em um estudo de prognóstico dessa situação clínica.

Dessa maneira, mais estudos se fazem necessários para definir o papel da relação da PA com letalidade na fase aguda do AVC. Ademais, é importante frisar que no Brasil essa relação foi pouco estudada. Assim, o objetivo do presente estudo é verificar a associação entre pressão arterial e letalidade no acidente vascular cerebral, em uma coorte brasileira.

Objetivo

Verificar a associação entre PA e letalidade do AVC, na fase aguda, em pacientes internados nas unidades de terapia intensiva (UTIs) de um hospital universitário, por causas neurológicas e não neurológicas.

Materiais e Métodos

Pacientes

Trata-se de um estudo observacional e prospectivo que avalia a relação entre PA e letalidade na fase aguda do AVC. O estudo foi realizado nas UTIs de adultos do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) UNESP: UTI Central e do Pronto Socorro, que na época da coleta dos dados (de 2010 á 2014), tinham 15 e 9 leitos respectivamente. Essas unidades são classificadas como nível III de acordo com o Ministério da Saúde, e atendem diversas especialidades. A especialidade com maior taxa de internação é a neurocirurgia.

Esse trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu em 01/02/2010 sobre o protocolo: 3429, e está registrado no Clinical Trials sobre o número NCT01195350.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes com idade superior a 18 anos e de ambos os sexos, internados nas UTIs com diagnóstico de AVC hemorrágico e isquêmico. Foram excluídos os portadores de hemorragia subaracnóidea, e os pacientes com prontuários incompletos. A coleta de dados ocorreu de 2010 á 2014.

Variáveis avaliadas

Foram avaliados o índice APACHE II ²³, a Escala de Rankin modificada ²⁴, a escala internacional do AVC do National Institute of Health (NIHSS) ²⁵ e o valor da PA no momento

da internação dos pacientes. A PA foi avaliada durante toda a primeira semana. A Rankin foi analisada em uma e quatro semanas após o início dos sintomas nos sobreviventes. O índice APACHE II foi avaliado nas primeiras 24 horas de internação nas UTIs, para avaliar o risco de óbito e prognóstico dos pacientes.

No APACHE II são utilizadas 12 variáveis clínicas, fisiológicas e laboratoriais padronizadas, pontuadas de zero a quatro, conforme o grau de desvio da normalidade apresentado; além disso, pontos são atribuídos à idade, presença de doença crônica e variáveis fisiológicas, cuja soma fornece uma pontuação final que permite calcular o risco de óbito para o paciente ²⁶.

A escala de Rankin modificado consta de pontuação de 0 a 6 (0 significa ausência de qualquer sequela e 6 significa o óbito pelo AVC) e avalia a função motora do paciente após o AVC ²⁷. Essa escala foi avaliada em dois momentos: após a finalização da coleta da pressão arterial (sete dias) e ao cabo de quatro semanas.

A gravidade do AVC foi avaliada pela escala internacional de acidente vascular cerebral do NIHSS, que foi realizada no início da internação, sendo uma escala com 15 itens de exame neurológico para avaliação do efeito do AVC agudo no nível de consciência, linguagem, negligência, perda de campo visual, movimentos oculares, força muscular, ataxia, disartria e perda sensitiva ²⁵.

Foram anotados em impresso próprio os valores de todas as PAs apresentadas pelos pacientes, por no máximo 7 dias (ou conforme alta ou óbito), os valores da temperatura e da glicemia capilar, assim como os sintomas e sinais do AVC e a duração de cada dado clínico. Sendo anotado também se foi realizado tratamento trombolítico ou não.

A aferição da PA ocorreu com auxílio de monitor multiparamétrico (Dixtal) com manguito de pressão não invasiva, posicionado no braço do paciente, insuflado ao comando automático e programável. Essa medida foi avaliada com a periodicidade usual do

monitoramento da UTI, qual seja: a cada duas horas em casos estáveis e com tanto maior frequência quanto o caso exija, nos casos instáveis.

A coleta dos dados ocorreu após consentimento informado do responsável pelo paciente, sendo avaliados apenas casos cujos responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes que, em sua evolução, recobram consciência suficiente para dar o consentimento informado foram solicitados a que o fizessem.

As variáveis laboratoriais colhidas foram os valores de: uréia, creatinina, hematócrito, hemoglobina, glicemia, proteinúria, hematúria, leucocitúria, colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos.

Categorização da PA

Para a análise da PA, esta variável foi categorizada em dois tempos distintos (inicial e nas primeiras 48 horas).

PA sistólica inicial (chegada):

- Inferior a 140 mmHg (37 pacientes)
- Entre 140 e 180 mmHg (56 pacientes)
- Superior a 180 mmHg (53 pacientes)

PA diastólica inicial (chegada):

- Inferior a 90 mmHg (54 pacientes)
- Entre 90 e 110 mmHg (56 pacientes)
- Superior 110 mmHg (36 pacientes)

Média da PA sistólica das primeiras 48 horas, após a internação:

- Inferior a 140 mmHg (84 pacientes)
- Entre 140 e 180 mmHg (62 pacientes)

Média da PA diastólica das primeiras 48 horas, após a internação:

- Inferior a 140 mm Hg (131 pacientes)
- Entre 140 e 180 mm Hg (15 pacientes)

Análise estatística

O número da amostra foi calculado para detectar a diferença de 30 % na letalidade com um erro alfa de 0,05 e poder estatístico de 0,9 e resultou em 132 pacientes.

Os dados foram analisados por estatística descritiva e os paramétricos foram descritos em média $\pm$ desvio padrão. Os pacientes que apresentaram desfecho primário foram comparados aos que não apresentaram por teste “t” ou qui quadrado quando apropriado.

As associações das diversas variáveis ao desfecho primário foram avaliadas por regressão logística univariada. As que diferiram com $p < 0,1$ compuseram a análise de regressão logística múltipla, tomando como variável dependente o desfecho do paciente e ajuste do efeito da PA para as variáveis de confusão. Na análise final foi realizada seleção automática de variáveis pelo processo de *Stepwise backward regression* e preservadas no modelo a cada passo as variáveis com $p < 0,1$. Porém foi considerado nível de significância de 0,05 para todas as análises.

Resultados

Ocorreram 260 internações por AVC nas UTIs desse serviço no período de estudo, porém, por dificuldade de rastreamento, 48 pacientes ficaram fora da pesquisa. Foram rastreados 212 pacientes, desses, foram excluídos 66 por falta registro de alguma informação relevante ao trabalho. O número final de indivíduos da amostra foi de 146 pacientes, sendo que 101 pacientes apresentaram AVC isquêmico e 45 pacientes a forma hemorrágica.

De todos os pacientes, 31 evoluíram para óbito na primeira semana de internação e outros 37 evoluíram para óbito em 30 dias após o AVC. Perfazendo 46,5% no período total de 30 dias. As causas de óbito dos pacientes nos primeiros sete dias (desfecho primário) após a admissão foram: 17 por hipertensão intracraniana (HIC) (54,8%); 1 por endocardite (3,2%); 4 por choque cardiogênico (12,9%); 7 por choque séptico (22,6%) e 2 por causas indefinidas (6,5%).

Dos pacientes envolvidos na pesquisa, 56,1% eram do sexo masculino, e a média de idade foi de $66 \pm 13,4$ anos. A raça predominante foi à branca, presente em 89 % dos pacientes. O escore do APACHE teve um valor médio de $17 \pm 7,7$ pontos e o NIH um valor médio de $16 \pm 6,5$ pontos. A PAS de chegada ao serviço teve um valor médio total de $161 \pm 40,9$ mm Hg. A PAS das primeiras 48 horas após a admissão teve um valor médio de $137,5 \pm 16,7$ mm Hg. O valor do maior nível de HGT apresentado por cada paciente foi de $239,6 \pm 80,5$ mg\dl e da temperatura foi de $38,2 \pm 0,90$ ° C. O menor nível atingido da média do HGT foi de $80,9 \pm 22,4$ mg\dl e o da temperatura de $35,2 \pm 0,85$ °C.

Trinta e sete pacientes foram submetidos ao procedimento de trombólise. Desses, em sete dias, 32,4% faleceram, já os que não foram submetidos a esse procedimento, apenas 21,1% foram a óbito. A média do tempo de internação foi de 10 (5-21) dias. Durante a internação, 72 (49,3%) pacientes apresentaram algum tipo de infecção, 13 apresentaram IAM

(infarto agudo do miocárdio) na chegada ou durante a internação e o valor médio da creatinina dosada nos pacientes foi de $1,3 \pm 1,03$ mg\dl.

Dos pacientes que apresentaram o desfecho primário, seis apresentaram cultura positiva (19,1%), já os que não foram a óbito, ou faleceram após os primeiros sete dias de internação, 53 (46%) pacientes tiveram cultura positiva.

Tabela 1: Comparação de variáveis prognósticas em relação à ocorrência ou não do desfecho primário

Variáveis	Desfecho		p
	<u>NÃO</u>	<u>SIM</u>	
Idade	65 ± 13,0	72 ± 13,2	0,003
AVCh	32,17%	25,80%	0,498
PAS in	166 ± 38,2	146±46,9	0,017
PAD in	96 ± 21,0	87 ± 26,4	0,047
NIHSS	15,84 ± 6,10	19,5 (± 7,42)	0,013
CV PAS	0,14 ± 0,03	0,20 ± 0,06	<0,001
CV PAD	0,16 ± 0,04	0,22 ± 0,07	<0,001
CV T	0,01 ± 0,005	0,02 ± 0,01	<0,001
CV HGT	0,23 ± 0,09	0,32 ± 0,13	<0,001
Infecção	53,9%	32,2%	0,030
Tempo de internação	18,13 ± 14,45	3,38 ± 1,90	<0,001
Morte por causas neurológicas	8,6%	58%	<0,001
Trombólise	21,7%	38,7%	0,054
IAM	4,3%	25%	<0,001
Creatinina	1,17 ± 0,93	1,60 ± 1,29	<0,039
HAS	80,8%	77,4%	0,671
DM	29,5%	32,2%	0,734

AVCh: acidente vascular cerebral hemorrágico; PAS in: pressão arterial sistólica na admissão; PAD in: pressão arterial diastólica na admissão; NIHSS: escala do National Institute of Health; Cv PAS: coeficiente de variação da pressão arterial sistêmica; CV PAD: coeficiente de variação da pressão arterial diastólica; Cv T: coeficiente de variação da temperatura corporal do paciente; Cv HGT: coeficiente de variação do hemoglicoteste; Infecção: infecção durante a internação; Trombólise: realização de trombólise; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio durante a internação ou admissão; Creatinina: valor da creatinina; HAS: hipertensão arterial sistêmica prévia; DM: diabetes mellitus prévia.

Análise de regressão logística univariada

Após a análise de regressão logística univariada, utilizando como variável dependente o desfecho primário, e como variáveis independentes a faixa de PA, bem como as variáveis com potencial valor prognóstico, obtiveram-se os dados descritos na tabela abaixo (tabela 2).

Para a PA nas 48 horas e durante o tempo total de internação, não houve pacientes na faixa superior a 180 mm Hg.

Nenhuma outra variável laboratorial exceto a creatinina associou-se ao desfecho primário, assim como os valores da PAD. Esses dados não foram apresentados na tabela.

Tabela 2. Análise de regressão logística univariada considerando a variável desfecho a ocorrência de óbito nos primeiros sete dias pós AVC (as variáveis com diferença estatística estão em negrito)

	RC	IC 95%		P
		Inferior	Super	
Sexo masculino	1,002	0,452	2,224	0,996
Idade (anos)	1,051	1,015	1,088	0,005
Raça não branca	0,398	0,087	1,823	0,235
NIHSS (ponto)	1,096	1,017	1,181	0,016
AVCH	0,733	0,300	1,794	0,497
PAS in < 140 mm Hg	Referência			
140 ≤ PAS in < 180 mm Hg	0,865	0,345	2,170	0,757
PAS in ≥ 180 mm Hg	0,246	0,077	0,785	0,018
PAS 48h <140 mmHg	Referência			
140 ≤ PAS 48h < 180 mm Hg	0,253	0,097	0,662	0,005
PAS tot <140 mmHg	Referência			
140 ≤ PAS tot < 180 mm Hg	0,209	0,083	0,524	0,001
Cv pas (%)	1,296	1,160	1,447	0,000
Média HGT (mg/dL)	0,997	0,982	1,012	0,665
Cv hgt (%)	1,079	1,037	1,123	0,000
MédiaT (°C)	0,789	0,426	1,461	0,451
Cv temp (%)	3,901	2,077	7,324	0,000
Trombólise	2,274	0,974	5,308	0,058
Infecção	0,407	0,176	0,941	0,035
IAM	7,652	2,295	25,516	0,001
Creat. (mg/dL)	1,403	1,001	1,966	0,050

NIHSS: escala do National Institute of Health; AVCH: acidente vascular cerebral hemorrágico; PASin: Pressão Arterial Sistólica na admissão; PAS 48h: Média da Pressão Arterial Sistólica nas primeiras 48 h de internação; PAS tot: Média da Pressão Arterial Sistólica no tempo total de internação; Cv PAS: coeficiente de variação da pressão arterial sistêmica; Média HGT: média do hemoglicoteste; Cv HGT: coeficiente de variação do hemoglicoteste ; Média T: média da temperatura; Cv temp: coeficiente de variação da temperatura corporal do paciente; Trombólise: realização de trombólise; Infecção: infecção durante a internação; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio durante a internação ou admissão; Creat: valor da creatinina; RC: razão de chance; IC: índice de confiança.

O sexo, a raça, o tipo de AVC, a média do HGT e a média de temperatura não se associaram ao desfecho primário. A cada ano a mais de idade, foi observado um aumento de 5,1 % na razão de chance de óbito. O valor o NIHSS apresentou associação com o desfecho primário, cada ponto a mais elevou o risco de óbito em 9,6 %.

Com relação à PAS de chegada categorizada em três faixas, tomando-se como referência os pacientes que estavam no grupo A ($PAS < 140$ mm Hg), os pacientes do grupo C ($PAS \geq 180$ mm Hg) apresentaram menor risco relativo de óbito. A PAD de chegada, não apresentou associação com o desfecho primário, sendo assim esse dado não foi apresentado na tabela.

A média da PAS entre 140 e 180 mm Hg, tanto durante toda internação como nas primeiras 48 horas, associou-se a menor razão de chance de óbito com relação aos pacientes com PAS inferior a 140 mm Hg. Não houve pacientes no grupo C, ou seja, todos apresentaram média da PA abaixo de 180 mm Hg nesses períodos.

Cada 1 % de aumento do coeficiente de variação da PAS total (parâmetro utilizado para quantificar a variabilidade), associou-se a aumento de 29,6% da razão de chance de óbito. Cada 1 % de aumento do coeficiente de variação do HGT, associou-se a aumento do risco para o desfecho primário de 7,9 %. Cada 1% de aumento do coeficiente de variação da temperatura associou-se a elevação de 290,1 % do risco de óbito.

Os pacientes que foram submetidos à trombólise tiveram maior razão de chance para o desfecho primário. Já o tipo de trombólise não se associou a esse desfecho. O tempo ictus-porta foi de 2 (1,9-4) h entre os pacientes com AVCi submetidos a trombólise e dos que não receberam esse tratamento, o tempo ictus-porta foi de 6 (2-10) h; $p=0,005$.

A presença de infecção associou-se a redução de 59,3% da razão de chance de óbito, porém os pacientes que apresentaram infecção foram os que permaneceram mais tempo

internados. Já nos primeiros sete dias de internação, o óbito preveniu a ocorrência de infecção por não haver tempo hábil.

Sofrer um IAM na admissão ou durante a internação associou-se a elevação em 665,2 % do risco de óbito, porém esses pacientes eram os que tinham um valor mais elevado do escore NIHSS.

Dos exames laboratoriais apenas a creatinina apresentou associação com aumento do risco de óbito em 40,3%, a cada 1 mg/dL de elevação.

Associação da PA com óbito em relação ao tipo de AVC

Ao estratificar a amostra em AVCi e AVCh, e analisar apenas os pacientes com AVCh, não foi possível observar associação entre PAS e letalidade. No AVCi a PAS inicial (>180 mm Hg em relação à faixa de <140 mm Hg, $p=0,012$ RC: 0,066 (0,008-0,554), e PAS 48h (entre 140 e 180 mm Hg em relação a <140 mm Hg) $p=0,023$ RC:0,259(0,081-0,831) associou-se à letalidade.

Associação PA com óbito por Hipertensão Intracraniana (HIC)

Não houve associação entre o óbito em sete dias por causas neurológicas com o valor da PAS na admissão (tabela 3) ou na média da PAS das primeiras 48 h (tabela 4).

Tabela 3. Análise de regressão logística univariada, considerando a variável valor da pressão arterial de admissão, em relação à letalidade por causas neurológicas nos primeiros sete dias após a internação.

	RC	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
PAS in < 140 mm Hg				0,264
140 ≤ PAS in < 180 mm Hg	1,793	0,518	6,215	0,357
PAS in ≥ 180 mm Hg	0,673	0,157	2,884	0,594

PAS in: Pressão Arterial Sistólica na admissão; RC: razão de chance; IC: índice de confiança.

Tabela 4. Análise de regressão logística univariada, considerando a variável valor da pressão arterial nas primeiras 48 horas após a admissão, em relação a letalidade por causas neurológicas nos primeiros sete dias após a internação.

	RC	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
Media PAS 48h ≥ 140mmHg	0,345	0,108	1,105	0,073

Media PAS 48h: média da Pressão Arterial Sistêmica nas primeiras 48 horas após a admissão; RC: razão de chance; IC: índice de confiança.

Associação PA com óbito por outras causas.

A PAS sistólica inicial não se associou com a letalidade por causas não neurológicas (tabela 5). Apenas a média da PA sistólica em 48 h (tabela 6) se associou com a letalidade por causas não neurológicas, nos primeiros sete dias após a internação.

Tabela 5. Análise de regressão logística univariada, considerando a variável valor da pressão arterial de admissão, em relação à letalidade por causas não neurológicas nos primeiros sete dias após a internação.

	RC	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
PAS in < 140 mm Hg				0,575
140 ≤ PAS in < 180 mm Hg	0,507	0,143	1,800	0,293
PAS in ≥ 180 mm Hg	0,000	0,000	-	0,997

PAS in: Pressão Arterial Sistólica na admissão; RC: razão de chance; IC: índice de confiança.

Tabela 6. Análise de regressão logística univariada, considerando a variável valor da pressão arterial sistêmica nas primeiras 48 horas após a admissão, em relação a letalidade por causas não neurológicas nos primeiros sete dias após a internação.

	RC	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
Media PAS 48h ≥ 140mmHg	0,121	0,015	0,974	0,047

Media PAS 48h ≥ 140 mmHg: media da Pressão Arterial Sistêmica nas primeiras 48 horas após a admissão; RC: razão de chance; IC: índice de confiança.

Análise de regressão logística múltipla

Foi elaborada análise múltipla para ajustar a razão de chance dos diferentes níveis de PA às variáveis que se associaram com o desfecho por causas gerais. Essa análise encontra-se na tabela 7.

As variáveis que, ao final dos 5 passos, mantiveram correlação estatística foram: pontuação do NIH, coeficiente de variação da PAS e do HGT, a realização de trombólise, a presença de infecção durante a internação e o valor da creatinina. O valor médio da PAS nas primeiras 48h após a internação e o tipo do AVC foram preservados na equação final, entretanto com $p > 0,05$. As razões de chance, intervalos de confiança para 95 % e os respectivos valores de p dessa regressão encontram-se expostos na tabela 6.

Foi realizado ajuste forçado para morte por sepses acrescentando essa variável às variáveis da tabela 7. As associações estatisticamente significantes de variabilidade da PAS, variabilidade do HGT, trombólise, infecção e creatinina mantiveram-se inalteradas. A média da PAS em 48 h passou a apresentar $p = 0,048$, o AVCH $p = 0,049$ e a escala do NIHSS perdeu significância estatística. A amostra foi estratificada, excluindo-se os pacientes que faleceram por sepses e a análise múltipla foi refeita. Ainda assim as associações mantiveram-se inalteradas (fortemente significantes) para CV PAS, CV HGT, trombólise, infecção e

creatinina. Tipo de AVC e média de PAS em 48h passaram a apresentar associação estatisticamente significativa ainda que marginal e o NIHSS perdeu significância estatística.

Tabela 7. Análise de regressão logística múltipla.

		RC	IC 95%		P
			Inferior	Superior	
Passo 1	Idade	1,010	0,946	1,080	0,758
	NIHSS (ponto)	1,107	0,985	1,245	0,088
	AVCh	10,892	0,621	191,185	0,102
	Raça				0,899
	Raça branca	0,000	0,000		0,999
	Raça não branca	1,857	0,134	25,803	0,645
	Media PAS 48h	0,224	0,032	1,565	0,131
	CV PAS	1,317	1,062	1,635	0,012
	CV T	2,687	0,788	9,157	0,114
	CV HGT	1,143	1,026	1,274	0,016
	IAM	2,254	0,206	24,661	0,505
	Trombólise	19,190	1,855	198,519	0,013
	Infecção	11,563	1,572	85,034	0,016
	Creatinina (mg/dL)	2,555	1,275	5,120	0,008
Passo 5	NIHSS (ponto)	1,118	1,001	1,248	0,048
	AVCh	11,149	0,849	146,315	0,066
	Media PAS 48h	0,151	0,023	1,005	0,051
	CV PAS	1,329	1,092	1,618	0,005
	CV HGT	1,168	1,056	1,292	0,002
	Trombólise	29,080	3,344	252,885	0,002
	Infecção	16,476	2,594	104,655	0,003
	Creatinina (mg/dL)	2,568	1,307	5,045	0,006

NIHSS: escala do National Institute of Health; AVCh: Acidente Vascular Cerebral hemorrágico; Média PAS 48h: Média da Pressão Arterial Sistólica nas primeiras 48 h de internação; Cv PAS: coeficiente de variação da pressão arterial sistêmica; CV PAS: coeficiente de variação da pressão arterial sistêmica; CV T: coeficiente de variação da temperatura; CV HGT: coeficiente de variação do hemoglicoteste; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio durante a internação ou admissão; Trombólise: realização de trombólise; Infecção: infecção durante a internação; Creatinina: valor da creatinina; RC: razão de chance; IC: índice de confiança.

Discussão

Poucos estudos avaliaram a associação da PA com letalidade na fase aguda do AVC. Alguns estudos internacionais identificam formato de “U” na relação entre PA e letalidade nessa fase, de maneira que PA alta ou baixa demais foi associada com o aumento da letalidade precoce ¹¹. No corrente trabalho, a associação entre PA e letalidade, na fase aguda do AVC, nos pacientes internados nas UTIs, não descreveu esse formato.

Pacientes que apresentaram PA sistólica, na chegada e nas primeiras 48 horas de internação, com valores abaixo de 140 mm Hg apresentaram maior probabilidade de óbito. Essa associação foi observada apenas quanto ao óbito de origem não neurológica. À admissão, quanto maior a PA, até a faixa acima de 180 mm Hg, menor foi a letalidade. Já durante a internação, só ocorreram as faixas de <140 e entre 140 e 180 mm Hg, nenhum paciente, durante a internação, apresentou média de PAS > 180 mm Hg, assim não há como excluir que, caso houvesse pacientes nessa faixa a letalidade seria maior e o formato de “U” apareceria.

A PAS em relação ao desfecho primário, quando ajustada para possíveis fatores de confusão, não apresentou significância estatística ($p=0,051$), porém é muito provável que apresente significado biológico, e que este resultado seria significativo em uma casuística discretamente maior. Raciocinando dessa maneira, a maior pressão arterial poderia ter protegido áreas limítrofes do local do AVC (zona de penumbra), porém a ausência de associação da PA com letalidade de causa neurológica depõe contra essa premissa. Alternativamente, a maior pressão arterial poderia refletir melhor condição hemodinâmica para resistir à sepses ou aos eventos cardiovasculares que foram as causas de óbito associadas à média da PA.

A maior letalidade associada a menores níveis de PA, provavelmente foi decorrente de condições clínicas associadas, como sepse ou IAM, tendo em vista que essa associação permaneceu válida para morte por causas gerais; porém, perdeu significância estatística quando se avaliou apenas o desfecho morte por causas primariamente neurológicas (HIC). Essa observação pode lançar luz sobre a dificuldade em demonstrar efeito da redução da PA sobre a letalidade do AVC em estudos de intervenção ²⁸.

No presente trabalho a PAS foi estudada de maneira mais contundente tendo em vista o impacto prognóstico preferencial desse parâmetro dentre os pacientes da faixa etária do corrente estudo. Tanto evidências epidemiológicas como dados de fisiopatologia da hipertensão nessa faixa de idade privilegiam a PAS em relação à PAD uma vez que a rigidez de grandes vasos passa a exercer papel preponderante ²⁹.

Diferentemente do valor absoluto da média da PA, a variabilidade da PA durante a internação apresentou valor prognóstico tanto na análise univariada como na análise múltipla. Essa associação pode ser explicada de duas maneiras: ou a variabilidade é marcadora de um AVC mais grave ou é lesiva de *per se*. Há dados da literatura provenientes de trabalhos prospectivos que associam de maneira direta a variabilidade da PA com eventos cardiovasculares e o desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo, independente dos valores da média da PA ³⁰. Alternativamente a própria extensão do AVC poderia comprometer a estabilidade da capacidade de amortizar variações da PA ³¹.

A variabilidade do HGT durante a internação apresentou valor prognóstico tanto na análise univariada como na análise múltipla. Estudo recente demonstrou dado semelhante, onde o número de óbitos foi maior no grupo cujos valores da glicemia sofreram maior variação ³². Estudo, na fase aguda do AVC, evidenciou associação negativa na evolução clínica de pacientes com valores elevados de glicemia ³³. Essa associação não foi observada

no presente trabalho. Outro trabalho observou que a variabilidade da glicemia se associou com morbidade e mortalidade em pacientes graves de maneira geral ³⁴.

A variabilidade da temperatura durante a internação apresentou valor prognóstico apenas na análise univariada, perdendo significância estatística na análise múltipla. Estudos mostraram que a elevação da temperatura corporal aumenta dramaticamente as chances de incapacitação severa ou morte do paciente, aumentando o risco 2 vezes a cada elevação de 1°C acima da temperatura normal ³⁵. Não é de nosso conhecimento trabalhos que tenham associado à variabilidade da temperatura com desfechos no AVC.

Dos pacientes analisados 80,1% apresentavam HAS, demonstrando a alta prevalência desse fator de risco na população estudada, como observado em outros estudos ⁹.

Observamos que a letalidade do AVC no presente trabalho foi de 46,5% no período total de 30 dias. Sendo que na literatura a letalidade nos primeiros 30 dias após o AVC isquêmico é de aproximadamente 10% ³⁶. Quanto à aparente elevada letalidade deste trabalho, há que levar em conta que foram estudados pacientes com AVC que foram internados em UTI, portanto de maior gravidade do que os pacientes gerais de AVC. O que corrobora essa idéia é o nível elevado do escore NIHSS de $16 \pm 6,5$ pontos no presente estudo. O NIHSS foi obtido na admissão do paciente. É de se imaginar que, no momento que os pacientes foram transferidos para a UTI, este valor poderia ser ainda mais elevado. Pacientes com escore NIHSS inferior a 5 pontos recebem alta rapidamente, e os com pontuação de 14 ou mais, frequentemente necessitam de cuidados reabilitativos intensivos e por um período de tempo mais longo ³⁷.

O escore APACHE foi suprimido da análise múltipla no corrente trabalho tendo em vista que os escores APACHE e NIHSS se correlacionam estreitamente, ou seja, quando um se eleva o outro também se eleva, pois ambos são indicadores de prognóstico. Sendo assim, e tendo em vista tratar-se de pacientes com AVC, foi eleito apenas o NIHSS para a análise.

Trombólise associou-se a maior letalidade, mesmo ajustado para outros fatores de confusão (idade, NIHSS, tipo de AVC, raça, PA, variabilidade da pressão, temperatura e HGT, ocorrência de IAM, infecção e níveis de creatinina). Esse dado poderia ser explicado pela possibilidade de que os pacientes que realizaram trombólise, no presente trabalho, apresentaram maior gravidade do que os pacientes habituais que realizem esse procedimento. Via de regra, os pacientes com trombólise acabam por evoluir bem e não necessitam de suporte de terapia intensiva porém, há que recordar que os pacientes do corrente estudo são pacientes de UTI o que selecionou pacientes de maior gravidade. Outra explicação possível tem relação com o tempo do icto (início do primeiro sintoma) à chegada ao hospital. Sabe-se que os pacientes quem chegam de maneira mais precoce ao hospital são os mais graves^{38, 39}, e esse tempo foi menor nos pacientes que foram trombolisados em relação aos demais pacientes do presente trabalho (dados não exibidos).

Na maioria dos estudos epidemiológicos e bancos de dados de AVCs, 75% a 85% dos casos de AVCs são isquêmicos e 15% a 25% são hemorrágicos, neste estudo 69,1% formam acometidos pela forma isquêmica e 30,8% pela hemorrágica, o que é compatível com a literatura e com a frequência das diferentes formas de AVC na nossa região.

Neste trabalho, a média das idades apresentadas foi compatível com a literatura que mostra que os indivíduos com idade acima de 60 anos são mais propensos para desenvolver a doença^{37,40}.

No presente estudo, o valor do Ranking prévio dos pacientes não apresentou associação estatisticamente significativa com a ocorrência dos desfechos. Uma possível explicação para esse fato é a seleção de pacientes mais graves, previamente mencionadas. Dessa forma é possível que a gravidade desse evento tenha suplantado eventuais efeitos da condição neurológica prévia⁴¹.

Limitações

Há que reconhecer que este estudo apresentou limitações quanto ao tamanho e seleção da amostra, tendo em vista que foram estudados apenas os pacientes encaminhados à UTI, por outro lado, esse mesmo fato pode representar um ponto forte, uma vez que as informações obtidas referem-se a um subgrupo de pacientes específico e que apresentam maior gravidade clínica e maiores riscos de piores desfechos.

Conclusão

Houve a associação negativa entre a PA e letalidade do AVC, na fase aguda, em pacientes internados nas unidades de terapia intensiva. Assim, valores de PA abaixo de 140 mm Hg, na chegada ou nas primeiras 48 h se associaram a maior chance de morte. Essa associação foi presente apenas para as causas não neurológicas, em decorrência de complicações clínicas apresentada (sepse, insuficiência coronária). Na admissão, valores de PA elevados (acima de 180 mm Hg) se associaram a menor probabilidade de desfecho primário, já durante os dias de internação dos pacientes, os valores da PA permaneceram, na média, sempre abaixo de 180 mm Hg, pois muitos receberam medicações anti-hipertensivas. A variabilidade da pressão arterial e da glicemia avaliada por fitas reagentes, bem como o valor basal da creatinina sérica associou-se ao desfecho primário, o que traz uma contribuição relevante ao estudo do AVC agudo.

Referências

1. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Prevalence, Mortality, and Risk Factors. *Neurol Clin* 26 (2008) 871–895.
2. Garritano CR, Luz PM, Pires MLE, Barbosa MTS, Batista KM. Análise da tendência da mortalidade por acidente vascular cerebral no Brasil no século XXI. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo , v. 98, n. 6, p. 519-527, June 2012 . Available from
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X20120006000070.1590/S0066-782X2010005000041>.
2. Ministério da Saúde – Sistema de Informação Hospitalar do SUS (SIH/SUS) 2009.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sistema de Informação Hospitalar do SUS (SIH/SUS [Internet]. Brasília: IBGE; 2009. Acesso 10 out.2013. Disponível em:
<http://ces.ibge.gov.br/pt/base-de-dados/metadados/ministerio-da-saude/sistema-de-informacoes-hospitalares-do-sus-sih-sus>.
4. O'Donnell, MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al.. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. 2010. *The Lancet* , Volume 376 , Issue 9735 , 112 – 123. Acessado em 04 de abril de 2015.

5. Dunbabin DW, Sandercock PAG. Preventing stroke by the modification of risk factors. Stroke 1990;21 (Suppl 4):36-39.

6. Nogueira D, Faerstein E, Coeli CM, Chor D, Lopes CS, Werneck GL. Reconhecimento, tratamento e controle da hipertensão arterial: estudo Pró-Saúde, Brasil. Rev Panam Salud Publica, Washington , v. 27, n. 2, p. 103-109, Feb. 2010 . Available from <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892010000200003&lng=en&nrm=iso>. access on 06 July 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892010000200003>.

7. Gagliardi RJ. Hipertensão Arterial e AVC. Com Ciência- Revista Eletrônica de Jornalismo Científico, LABJOR/SBPC. 2009.

8. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE .Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment 3rd. Stroke. 1993 Jan;24(1):35-41.

9. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359:996-1003.

10. Spence DJ. Treating Hypertension in Acute Ischemic Stroke. Hypertension. 2009;54:00-00.

11. Geeganage CM, Bath PMW. Relationship Between Therapeutic Changes in Blood Pressure and Outcomes in Acute Stroke-A Metaregression. *Hypertension*. 2009;54:00-00.
12. Massaro AR. Hipertensão Arterial e Acidente Vascular Cerebral: as Bases Científicas para a Decisão Terapêutica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2008;2:182-92. RSCESP (72594)-1711.
13. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA; IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2002;33:1315-20.
14. Tikhonoff VMD, Zhang H, Richart T, Staessen JA. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. *The Lancet Neurology*. Volume 8, Issue 10, October 2009, Pages 938-948 doi:10.1016/S1474-4422(09)70184-X.
15. Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Synetos A, Manios E, Konstantopoulou P, Mavrikakis M. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *Journal of Internal Medicine* 2004; 255: 257–265.
16. Boreas AM, Lodder J, Kessels F, de Leeuw PW, Troost J. Prognostic value of blood pressure in acute stroke. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 111–6.
17. Calberg B, Asplund K, Hagg E. The prognostic value in patients with acute stroke. *Stroke* 24 1993: 1372-1375.

18. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. 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 Mar;44(3):870-947.

19. Fuentes B, Castillo J, San José B, Leira R, Serena J, Vivancos J, et al. Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLyemia in Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke*. 2009 Feb;40(2):562-8.

20. Porter LF, Witham MD, Fraser CG, MacWalter RS. Predicting mortality using two renal function estimation methods in hospitalised stroke patients. *Int J Cardiol*. 2010 Mar 18;139(3):307-9.

21. Weir CJ, Bradford AP, Lees KR. The prognostic value of the components of the Glasgow Coma Scale following acute stroke. *QJM*. 2003 Jan;96(1):67-74.

22. Leira R, Sobrino T, Blanco M, Campos F, Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Moldes O, Millán M, Dávalos A, Castillo J. A higher body temperature is associated with haemorrhagic transformation in patients with acute stroke untreated with recombinant tissue-type plasminogen activator (rtPA). *Clin Sci (Lond)*. 2012 Feb;122(3):113-9.

23. Castro JMAM de, Castro MAM de, Castro AP de, Silva AL da. O sistema Apache II e o prognóstico de pacientes submetidos às operações de grande e pequeno porte. Rev. Col. Bras. Cir., Rio de Janeiro, v. 33, n. 5, p. 272-278, Oct. 2006 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-6991200600050003&lng=en&nrm=iso>. access on 06 July 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912006000500003>.
24. Caneda, MAG de, Fernandes JG, Almeida AGarcia de, Mugnol FE. Confiabilidade de escalas de comprometimento neurológico em pacientes com acidente vascular cerebral. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo, v. 64, n. 3a, p. 690-697, Sept. 2006 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2006000400034&lng=en&nrm=iso>. access on 06 July 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004282X2006000400034>.
25. NIH. Escala internacional do acidente vascular cerebral. 2009. Disponível em: <http://www.nihstrokescale.org/portuguese.shtml>. Acessado em 29 de março de 2010. &lng=en&nrm=iso>. access on 06 July 2015. Epub Apr 26, 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004282X2006000400034>.
26. Chiavone PA, Sens YADS. Evaluation of APACHE II system among intensive care patients at a teaching hospital. Sao Paulo Med. J. [online]. 2003, vol.121, n.2, pp. 53-57. ISSN 1516-3180. doi: 10.1590/S1516-31802003000200004.
27. Fábio SRC, Coletto AF, Pontes NOM, Okubo PCMI, Moro CHC, Martins SCOM. ROTINAS NO AVC Pré-Hospitalar e Hospitalar. Ministério da Saúde. 36 pág.2009.

28. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, Lindley R, Robinson T, Lavados P, Neal B, Hata J, Arima H, Parsons M, Li Y, Wang J, Heritier S, Li Q, Woodward M, Simes RJ, Davis SM, Chalmers J; INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2355-65. doi: 10.1056/NEJMoa1214609. Epub 2013 May 29.

29. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Carotid atherosclerosis, arterial stiffness and stroke events. *Adv Cardiol*. 2007;44:173-86.

30. Martin LC. Monitorização ambulatorial da pressão arterial na predição de desfechos fatais em pacientes sem evidência de acometimento renal e em progressivos estádios da doença renal crônica. Tese de Livre Docência- UNESP –Faculdade de Medicina de Botucatu-Botucatu-2014.

31. Grise, EM, Adeoye O. Blood pressure control for acute ischemic and hemorrhagic stroke. *Current opinion in critical care*, v. 18, n. 2, p. 132-138, 2012.

32. Chen QY, Zhang DH, Zhang XF, Wang LM, Guan JH. The relationship between the levels and variability of blood glucose and the prognosis of massive cerebral infarction. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2013 Dec;25(12):749-53.

33. González-Moreno EI, Cámara-Lemarroy CR, González-González JG, Góngora-Rivera F. Glycemic variability and acute ischemic stroke: the missing link? *Transl Stroke Res*. 2014 Dec;5(6):638-46. doi: 10.1007/s12975-014-0365-7. Epub 2014 Aug 3. PubMed PMID: 25085437.

34. Viana MV, Moraes RB, Fabbri AR, Santos MF, Gerchman F. Avaliação e tratamento da hiperglicemia em pacientes graves. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 71-76, Mar. 2014. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2014000100071&lng=en&nrm=iso>. Access on 25 May 2015.
<http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20140011>.

35. Nacu A, Bringeland GH, Khanevski A, Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H. Early neurological worsening in acute ischaemic stroke patients. *Acta Neurol Scand*. 2015 Apr 30. doi: 10.1111/ane.12418. [Epub ahead of print].

36. Bamford J, Dennis M, Sandercock P et al. The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:825-829.

37. Costa, FA da; Silva, DLA da; Rocha, VM da. Estado neurológico e cognição de pacientes pós-acidente vascular cerebral. *Rev. esc. enferm. USP*, São Paulo, v. 45, n. 5, out. 2011 .
Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid.

38. Valiente RA, Miranda-Alves MA, Silva GS, Gomes DL, Brucki SM, Rocha MS et al. Clinical features associated with early hospital arrival after acute intracerebral hemorrhage: challenges for new trials. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(4):404-8.
<http://dx.doi.org/10.1159/000151681>.

39. Panicio MI, Mateus L, Ricarte IF, Figueiredo MM, Fukuda TG, Seixas JC, Ferraz ME, Silva GS. The influence of patient's knowledge about stroke in Brazil: a cross sectional study. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 72, n. 12, p. 938-941, Dec. 2014 .

Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2014001200938&lng=en&nrm=iso>. access on 03 June 2015. Epub Nov 18, 2014. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20140167>.

40. Carvalho de JJ, Alves MB, Viana GÁ, Machado CB, dos Santos BF, Kanamura AH, Lottenberg CL, Neto MC, Silva GS. Stroke epidemiology, patterns of management, and outcomes in Fortaleza, Brazil: a hospital-based multicenter prospective study. *Stroke*. 2011 Dec;42(12):3341-6.

41. Bath PM, Krishnan K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 28;10. =S0080623420110005000008&lng=pt&nrm=iso>. Acessos em 09 jan. 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420110005000008>.

Anexo

unesp  **Universidade Estadual Paulista**
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Comitê de Ética em Pesquisa
Ética
Pis. nº 26

Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 01 de fevereiro de 2.010

OF. 019/2010-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina do Campus de Botucatu

Prezado Prof. Cuadrado,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que Projeto de Pesquisa, (Protocolo CEP 3429-2010) Relação entre pressão arterial e mortalidade no acidente vascular encefálico: estudo observacional, que será conduzido por Natalia Eduarda Furlan, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 01 de fevereiro de 2.010.

Situação do Projeto: APROVADO. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP