



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Análise comparativa de parâmetros vasculares de doença de pequenos vasos no cérebro e no rim**

**Daniela Costa Oliveira**

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

Orientador: Professor Doutor Francisco José Alvarez Pérez

**Covilhã, maio de 2018**

# Dedicatória

A ti, mãe, porque sei que eras a minha fã nº1. Porque sei o quanto querias presenciar este momento. Porque sei que tinhas o maior orgulho em mim.

A ti, mãe, por me teres ensinado a ser quem sou hoje. Por me motivares a ser melhor. Por me teres feito prometer ser o mais humana possível para os meus pacientes.

A ti, mãe, um até sempre, cheio de saudade.

# Agradecimentos

Em primeiro lugar, ao mentor deste trabalho, o Dr. Francisco Alvarez, pela orientação, ajuda, apoio e disponibilidade.

Ao meu pai, pelo apoio incondicional e, principalmente, por todos os sacrifícios que fez para que eu pudesse estar aqui hoje.

À minha irmã, pelo companheirismo, pela amizade e pelos pequenos grandes momentos de cumplicidade e entreaajuda.

À restante família, pelo suporte ao longo destes anos, por serem a base do meu bem-estar.

Ao meu namorado, por sempre acreditar em mim e, mais importante, por me fazer acreditar em mim mesma.

Por último, mas não menos importante, a todos os meus amigos, por me ajudarem sempre que precisei, e por me fazerem rir, também, sempre que precisei.

## Resumo

**Introdução:** A doença vascular cerebral é uma das principais causas de morte e incapacidade nos países desenvolvidos. Uma das muitas manifestações é a doença cerebrovascular de pequenos vasos. Considerando a relevância clínica da doença cerebrovascular de pequenos vasos e a possibilidade de controlo de alguns fatores de risco vasculares a ela associados, o diagnóstico precoce é uma prioridade. Apenas manifestações indiretas podem ser monitorizadas e usadas como biomarcadores, como a presença de leucoaraiose e enfartes lacunares na ressonância magnética ou na tomografia computadorizada, e aumento do índice de resistência nos estudos de doppler transcraniano. Dadas as semelhanças hemodinâmicas entre o leito vascular do rim e do cérebro, a doença renal de pequenos vasos pode ser indicativa de doença cerebrovascular de pequenos vasos.

**Objetivo:** Comparar os marcadores laboratoriais de função renal (níveis plasmáticos de ureia, creatinina e taxa de filtração glomerular) com parâmetros de resistência do doppler transcraniano (índice de pulsatilidade e índice de resistência) em dois grupos de pacientes, um com doença cerebrovascular de pequenos vasos e um grupo de controlo.

**Métodos:** Estudo observacional transversal retrospectivo do ano 2008 ao ano 2011 que incluiu pacientes admitidos no serviço de urgência do Centro Hospitalar Cova da Beira - Covilhã com o diagnóstico de acidente vascular cerebral lacunar. Aos pacientes foi feita uma história médica e neurológica detalhada, análises laboratoriais e doppler transcraniano.

**Resultados:** De um total de 1133 pacientes com diagnóstico de acidente vascular cerebral. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão restaram 139 pacientes a estudo, comparando com 34 controlos. No grupo dos casos existia um predomínio de leucoaraiose anterior, posterior e total; hipertensão arterial (78,4%), diabetes mellitus (39%) e acidente vascular cerebral prévio (11,9%) eram mais frequentes neste grupo; não existe diferença nas medianas da ureia e creatinina entre os dois grupos. A taxa de filtração glomerular está mais diminuída nos casos; a velocidade sistólica, índice de pulsatilidade e de resistência são mais elevados nos casos. Os índices de pulsatilidade e resistência correlacionam-se positivamente com a ureia e a creatinina e negativamente com a taxa de filtração glomerular.

**Conclusões:** O aumento dos parâmetros do doppler transcraniano e a diminuição da taxa de filtração glomerular são indicativos de doença cerebrovascular de pequenos vasos, preditivos de acidente vascular cerebral lacunar e indicativos de doença renal de pequenos vasos (que poderá evoluir para doença renal crónica), alertando para a importância do diagnóstico precoce desta patologia multissistémica - a doença vascular de pequenos vasos.

## Palavras-chave

Doença cerebrovascular de pequenos vasos; Acidente vascular cerebral lacunar; Leucoaraiose;  
Doença renal crónica; Taxa de filtração glomerular

## Abstract

**Introduction:** Vascular disease of the brain is one of the leading causes of death and long-term disability in developed countries. One of the main manifestations of cerebral vascular disease is small vessel disease. Considering the clinical relevance of cerebral small vessel disease and the possibility of managing some vascular risk factors associated with it, the early diagnosis is a priority. Only indirect manifestation may be assessed and used as biomarkers, as the presence of leukoaraiosis and lacunar infarcts on magnetic resonance imaging or computerized tomography, and the increase of the resistance indices in transcranial doppler studies. Given the hemodynamic similarities between the vascular beds of the kidney and the brain, renal small vessel disease can be indicative of cerebral small vessel disease.

**Objective:** To compare the laboratory markers of kidney function (plasmatic levels of urea, creatinine and glomerular filtration rate) with resistance parameters of transcranial doppler studies (pulsatility and resistance indexes) between two groups of patients, one with cerebral small vessel disease and a control group.

**Methods:** Retrospective, cross-sectional study between 2008 and 2011 which included patients admitted to the emergency room of Covilhã's hospital with diagnosis of lacunar stroke. A detailed medical and neurological history, laboratory analyses and transcranial doppler study were done to the patients.

**Results:** From a total of 1133 patients with stroke diagnosis. After applying the inclusion and exclusion criteria, 139 patients remained, comparing with 34 controls. In the case group, there was a predominance of anterior, posterior and total leukoaraiosis; arterial hypertension (78,4%), diabetes mellitus (39%) and previous stroke (11,9%) were more frequent in this group; there is no difference between the median values of urea and creatinine between the two groups. The glomerular filtration rate is lower in the case group; systolic velocity, pulsatility and resistance indexes were elevated in the case group. The pulsatility and resistance indexes were positively correlated with urea and creatinine and negatively with the glomerular filtration rate.

**Conclusions:** Increased transcranial doppler parameters and decreased glomerular filtration rate indicate cerebral small vessel disease, predict lacunar stroke and indicate renal small vessel disease (which can evolve to chronic kidney disease), alerting to the importance of early diagnose of this multisystemic pathology - vascular small vessel disease.

## Keywords

Cerebral small vessel disease; Lacunar stroke; Leukoaraiosis; Chronic kidney disease; Glomerular filtration rate

# Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	vi
Palavras-chave	v
Abstract	vi
Keywords	vii
Índice	viii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Acrónimos	x
1. Introdução	1
2. Materiais e Métodos	3
2.1. Tipo de Estudo	3
2.2. Critérios de Inclusão	3
2.3. Controlos	3
2.4. Critérios de Exclusão	3
2.5. Caracterização da Amostra	4
2.6. Avaliação por Doppler Transcraniano	5
2.7. Análise Estatística	5
3. Resultados	6
3.1. Frequência relativa das variáveis dicotómicas dos casos e controlos (teste do Qui-Quadrado)	6
3.2. Medianas das variáveis contínuas dos casos e controlos (teste U de Mann-Whitney)	7
3.3. Correlação de Spearman para os casos (teste de correlação de Spearman)	8
4. Discussão	9
5. Conclusões	13
Referências Bibliográficas	14

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Descrição do número absoluto e frequências relativas do score de leucoaraiose dos casos e controlos	6
Tabela 2. Descrição do número absoluto e frequências relativas dos fatores de risco dos casos e controlos	7
Tabela 3. Medianas relativas aos fatores de risco dos casos e controlos	7
Tabela 4. Medianas relativas aos parâmetros vasculares do DTC nos casos e controlos	7
Tabela 5. Medianas relativas aos parâmetros de função renal nos casos e controlos	8
Tabela 6. Medianas relativas aos scores NIHSS, mRS e IB nos casos	8
Tabela 7. Coeficiente de correlação de Spearman entre as variáveis de parâmetros vasculares do DTC e as variáveis de parâmetros de função renal	8

## Lista de Acrónimos

ACM	Artéria cerebral média
AIT	Acidente isquémico transitório
AVC	Acidente vascular cerebral
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
DCPV	Doença cerebrovascular de pequenos vasos
DM	Diabetes mellitus
DRC	Doença renal crónica
DTC	Doppler transcraniano
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
FA	Fibrilhação auricular
FC	Falência cardíaca
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HTA	Hipertensão arterial
IB	Índice de Barthel
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
mRs	Score de Rankin modificado
NIHSS	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
PCR	Proteína C-reativa
PI	Índice de pulsatilidade
RI	Índice de resistência
RMN	Ressonância magnética
SONIA	<i>Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SU	Serviço de urgência
TC	Tomografia computadorizada
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
V <sub>d</sub>	Velocidade diastólica
V <sub>m</sub>	Velocidade média
V <sub>s</sub>	Velocidade sistólica
VS	Velocidade de sedimentação

# 1. Introdução

A doença vascular cerebral é uma das principais causas de morte e incapacidade nos países desenvolvidos.<sup>(1, 2)</sup> Uma das muitas manifestações é a doença cerebrovascular de pequenos vasos (DCPV), que afeta as pequenas artérias, arteríolas, capilares e pequenas veias do cérebro.<sup>(3)</sup> Patologicamente é caracterizada por perda de células de músculo liso da média, depósitos de material fibro-hialino, estreitamento do lúmen e espessamento da parede, desmielinização focal e gliose. O lúmen dos vasos envolvidos é estreito ou está ocluído; as paredes podem apresentar mudanças ateroscleróticas e, comumente, depósitos amiloide.<sup>(4)</sup>

Acidentes vasculares cerebrais (AVCs) lacunares são pequenos enfartes isquêmicos nas regiões profundas do cérebro ou tronco cerebral que variam entre 0,5 a 1,5 mm; podem ser únicos ou múltiplos, sintomáticos ou assintomáticos. Estes AVCs lacunares resultam da oclusão das artérias perfurantes cerebrais.<sup>(5)</sup>

Síndromes lacunares predizem AVC lacunar. As mais bem conhecidas são: hemiparesia motora pura, AVC sensorial puro, AVC sensório-motor, hemiparesia atáxica e síndrome da disartria-mão inábil.<sup>(4)</sup>

Considerando a relevância clínica da DCPV (aumento do risco de AVC, declínio cognitivo e demência) e a possibilidade de controle de alguns fatores de risco vasculares a ela associados, o diagnóstico precoce é uma prioridade. Como estes pequenos vasos não podem ser observados in vivo, apenas manifestações indiretas podem ser monitorizadas e usadas como biomarcadores. Os biomarcadores mais comumente aceitos são a presença de lesões na matéria branca, AVC lacunar, atrofia subcortical e lesões hemorrágicas na ressonância magnética. Outros são o aumento do índice de resistência nos estudos de doppler transcraniano (DTC).<sup>(6)</sup>

A introdução do DTC, feita em 1982 por Rune Aaslid, permite a exploração dos vasos dirigido ao cérebro. O acesso à circulação intracraniana permite-nos registrar em tempo real dados velocimétricos das artérias do córtex cerebral. Utiliza-se um aparelho de efeito doppler que faz uso do princípio do doppler pulsátil. A sonda tem uma baixa frequência, de 2 MHz, e uma potência elevada, de 350 mW, o que permite atravessar a barreira óssea na via transtemporal, na qual se coloca a sonda acima da arcada zigomática do osso temporal. Uma análise automática permite calcular e mostra numerosos parâmetros, nomeadamente as velocidades sistólica, média e diastólica, o índice de pulsatilidade de Gosling (PI) e o índice de resistência de Pourcelot (RI).

A resistência circulatória do cérebro é reduzida, o que explica a presença de um fluxo sanguíneo passivo nas artérias cerebrais. Esta característica observa-se tanto na circulação cerebral como na renal, onde a resistência circulatória é mínima.<sup>(7)</sup> Devido a estas características únicas os vasos sanguíneos renais e cerebrais são altamente suscetíveis a flutuações de fluxo e pressão.

Dadas as semelhanças hemodinâmicas entre o leito vascular do rim e do cérebro, a doença renal de pequenos vasos pode ser indicativa de DCPV.<sup>(8)</sup>

A doença renal de pequenos vasos no rim manifesta-se sob a forma de doença renal crónica (DRC), definida por uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.<sup>(9)</sup>  
<sup>10)</sup> Estudos epidemiológicos recentes mostraram que a DRC é um risco significativo para eventos cardiovasculares, independentemente de fatores de risco clássicos como a hipertensão, a dislipidemia e a diabetes.<sup>(11)</sup>

Glomerulosclerose e arteriosclerose renal diminuem a TFGe e estão associadas a aterosclerose generalizada. Portanto, declínio na função renal, indicada pela diminuição da TFGe, aumento da urémia e creatininemia, é um marcador de doença vascular generalizada. Como a aterosclerose é um dos mecanismos subjacentes de AVC lacunar, o declínio da função renal está associado a AVC lacunar como marcador de doença vascular generalizada.<sup>(12)</sup>

A hipótese a estudo é que existe uma correlação entre os parâmetros vasculares do DTC e os parâmetros de função renal (ureia e creatinina).

O objetivo deste estudo é comparar os marcadores laboratoriais de função renal (níveis plasmáticos de ureia, creatinina e TFGe) com parâmetros do DTC (PI e RI) em dois grupos de pacientes, um com DCPV e um grupo de controlo.

## 2. Métodos

### 2.1. Tipo de Estudo

O presente estudo é um estudo observacional transversal retrospectivo do ano 2008 ao ano 2011 que incluiu pacientes admitidos no serviço de urgência (SU) do Centro Hospitalar Cova de Beira (CHCB) na Covilhã com o diagnóstico de AVC lacunar.

### 2.2. Critérios de Inclusão

Doentes com diagnóstico de AVC lacunar.

O AVC lacunar, associado a doença cerebrovascular de pequenos vasos, foi definido de acordo com o *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Management (TOAST)*<sup>(13)</sup>. Segundo estes critérios, o diagnóstico de AVC lacunar requer a presença de uma das síndromes lacunares clínicas tradicionais, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RMN) normais ou uma lesão subcortical ou do tronco cerebral relevante com um diâmetro < 1,5 cm (não havendo potencial origem cardíaca de embolismo ou estenose > 50% numa artéria cerebral homolateral).

As síndromes lacunares clássicas incluídas neste estudo foram: hemiparesia motora pura, síndrome sensorial puro, síndrome sensoriomotor, hemiparesia atáxica e síndrome da disartria-mão inábil.

### 2.3. Controlos

Doentes internados na Unidade de AVC por causas não vasculares.

### 2.4. Critérios de Exclusão

- Diagnóstico de acidente isquémico transitório (AIT);
- Diagnóstico de AVC hemorrágico;
- Diagnóstico de AVC isquémico com mecanismo diferente a microangiopatia cerebral;

- Ausência de janela óssea transtemporal no estudo Doppler transcraniano nos doentes com AVC lacunar e controlos;
- Estenose da ACM
- Falta de determinações analíticas durante a hospitalização;
- Doença renal crónica estadio 4 ou maior, definido como TFG<sub>e</sub> < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

## 2.5. Caracterização da Amostra

Aos pacientes foi feita uma história médica e neurológica detalhada.

Fibrilhação auricular (FA) foi definida com base em critérios clínicos. A estenose da artéria cerebral média (ACM) foi diagnosticada segundo critérios *Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA)*<sup>(14)</sup> (velocidade média > 100 cm/s). Enfarte agudo do miocárdio (EAM), falência cardíaca (FC) e hipertensão arterial (HTA) foram baseadas em diagnósticos prévios ou intra-hospitalares. Diabetes mellitus (DM) foi definida tendo em conta diagnóstico prévio, uso habitual de insulina ou antidiabéticos orais, ou níveis de glicose pós-prandial > 126 mg/dL. Doença arterial periférica foi considerada se o paciente tinha claudicação intermitente ou história de amputação ou cirurgia arterial periférica devido a aterosclerose. Hábitos tabágicos e étlicos foram quantificados à admissão.

Análises laboratoriais incluíram hemograma, bioquímica básica com creatinina, perfil lipídico e estudo da coagulação. A taxa de filtração glomerular estimada (TFG<sub>e</sub>) foi calculada com base na fórmula:

$$\text{TFGe} = (186,3 \times \text{Cr}^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203} \times \text{GNf} \times \text{ETf})$$

Onde GNf = fator género (masculino=1; feminino = 0,742) e ETf = fator etnia (raça negra = 1,212; outra = 1).<sup>(15)</sup>

A severidade do AVC foi determinada usando a *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)*, o status funcional à alta foi determinado usando o score de Rankin modificado (mRs) e a autonomia para as atividades da vida diária foi calculada pelo índice de Barthel (IB).<sup>(16, 17)</sup>

Leucoaraiose foi definida com base nas imagens de TC da admissão e classificada de 0 a 2 para a leucoaraiose anterior e posterior, e de 0 a 4 para a leucoaraiose total (correspondente à soma do score da leucoaraiose anterior e posterior) consoante o seu grau de extensão.

No SU foi obtido um consentimento informado genérico dos pacientes e seus familiares.

## 2.6. Avaliação por Doppler Transcraniano

Os sinais doppler do tronco principal da ACM foram obtidos com uma sonda de 2 Hz.

Para cada ACM a velocidade média ( $V_m$ ) e sistólica ( $V_s$ ) foram medidas automaticamente e a e diastólica ( $V_d$ ) foi calculada pela fórmula:

$$V_m = \frac{V_s + 2 V_d}{3}$$

Os índices PI e RI foram calculados automaticamente. Pelo menos 3 medições foram feitas a uma profundidade semelhante para cada artéria e o valor mediano foi selecionado e usado neste estudo. Outras grandes artérias cerebrais intracranianas e extracranianas foram também examinadas via DTC para excluir lesão vascular major envolvendo estes vasos.

## 2.7. Análise Estatística

Para elaborar e analisar a base de dados foi usado o software estatístico licenciado *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) (versão 23.0). A análise estatística e inferencial foi feita através dos testes de correlação de Spearman, teste do Qui-Quadrado para as variáveis dicotômicas e teste U de Mann-Whitney para as variáveis contínuas, a um nível de significância de 5% (p-value<0,05).

### 3. Resultados

Durante o período de estudo foram internados na Unidade de AVC do CHCB um total de 1133 pacientes com diagnóstico de AVC. Destes, 755 eram isquémicos, sendo os restantes hemorrágicos. Dentro dos isquémicos, os lacunares totalizaram 160 pacientes (21,2% do total de isquémicos). Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão restaram 139 pacientes a estudo, comparando com 34 controlos.

Os pacientes eram 89 (64%) homens e 50 (36%) mulheres, com mediana de idades de 71 anos (entre 40 e 89 anos); os controlos eram 14 (41,2%) homens e 20 (58,8%) mulheres, com mediana de idades de 66,5 anos (entre 45 e 84 anos).

#### 3.1. Frequência relativa das variáveis dicotómicas dos casos e controlos (teste do Qui-Quadrado)

Tabela 1. Descrição do número absoluto e frequências relativas do score de leucoaraiose dos casos e controlos

	Casos (N = 139)	Controlos (N = 34)	p-value
<b>Leucoaraiose anterior</b>			
0	62 (44,6%)	33 (97,1%)	< 0,01
1	62 (44,6%)	1 (2,9%)	
2	15 (10,8%)	0 (0%)	
<b>Leucoaraiose posterior</b>			
0	55 (39,6%)	33 (97,1%)	< 0,01
1	67 (48,2%)	1 (2,9%)	
2	17 (12,2%)	0 (0%)	
<b>Leucoaraiose total</b>			
0	47 (33,8%)	33 (97,1%)	< 0,01
1	21 (15,1%)	0 (0%)	
2	47 (33,8%)	1 (2,9%)	
3	16 (11,5%)	0 (0%)	
4	8 (5,8%)	0 (0%)	

Tabela 2. Descrição do número absoluto e frequências relativas dos fatores de risco dos casos e controlos

	Casos (N = 139)	Controlos (N = 34)	p-value
HTA	109 (78,4%)	20 (58,8%)	0,019
FA	2 (1,4%)	1 (2,9%)	0,552
DM	53 (39%)	6 (17,6%)	0,019
EAM	6 (4,4%)	0 (0%)	0,399
Claudicação	6 (4,4%)	0 (0%)	0,193
AVC prévio	16 (11,9%)	0 (0%)	0,034
Tabaco	32 (32%)	4 (13,8%)	0,083
Álcool	39 (39%)	4 (13,8%)	0,011

### 3.2. Medianas das variáveis contínuas dos casos e controlos (teste U de Mann-Whitney)

Tabela 3. Medianas relativas aos fatores de risco dos casos e controlos

	Casos	Controlos	p-value
Colesterol total (mg/dL)	190	196	< 0,05
Colesterol LDL (mg/dL)	115,5	121	
Colesterol HDL (mg/dL)	43	48	
Triglicéridos (mg/dL)	143	136	
VS (mm/h)	16	11	
PCR (mg/L)	0,35	0,24	

Tabela 4. Medianas relativas aos parâmetros vasculares do DTC nos casos e controlos

	Casos	Controlos	p-value
V <sub>s</sub> (cm/s)	82,5	80,5	< 0,05
V <sub>m</sub> (cm/s)	48	53,5	
V <sub>d</sub> (cm/s)	30	33,5	
PI	1,065	0,9	
RI	0,64	0,58	

Tabela 5. Medianas relativas aos parâmetros de função renal nos casos e controlos

	Casos	Controlos	p-value
Ureia (mg/dL)	36	36	
Creatinina (mg/dL)	0,9	0,8	< 0,05
TFGe (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	81,1	88,95	

Tabela 6. Medianas relativas aos scores NIHSS, mRS e IB nos casos

	Casos	p-value
NIHSS	3	
mRS	2	< 0,05
IB	82,50	

### 3.3. Correlação de Spearman para os casos (teste de correlação de Spearman)

Tabela 7. Coeficiente de correlação de Spearman entre as variáveis de parâmetros vasculares do DTC e as variáveis de parâmetros de função renal

		Ureia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	TFGe (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
V <sub>s</sub> (cm/s)	Coeficiente de correlação	-0,026	0,037	-0,005
	p-value	0,761	0,668	0,958
V <sub>m</sub> (cm/s)	Coeficiente de correlação	-0,108	-0,059	0,091
	p-value	0,211	0,498	0,294
V <sub>d</sub> (cm/s)	Coeficiente de correlação	-0,132	-0,076	0,165
	p-value	0,126	0,379	0,054
PI	Coeficiente de correlação	0,222	0,198	-0,279
	p-value	0,009	0,021	0,001
RI	Coeficiente de correlação	0,207	0,178	-0,267
	p-value	0,015	0,038	0,002

Verificámos ainda que a idade tem uma correlação negativa com a PCR, V<sub>m</sub>, V<sub>d</sub> e TFGe e uma correlação positiva com a V<sub>s</sub>, PI, RI e ureia (p-value < 0,05).

## 4. Discussão

De 2008 a 2011 foram admitidos na Unidade de AVC através do SU do CHCB - Covilhã, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 139 pacientes com diagnóstico de AVC lacunar, que comparámos com 34 controlos, com diagnósticos não vasculares.

Os pacientes eram na sua maioria (64%) homens, com mediana de idades de 71 anos, ou seja, predominantemente idosos. Pelo contrário, os controlos eram maioritariamente (58,8%) mulheres, com mediana de idades de 66,5 anos, idade mais baixa que os casos.

No presente estudo, relativamente aos fatores de risco, verificámos no grupo dos casos que as medianas das variáveis triglicéridos (143 mg/dL), VS (16 mm/h) e PCR (0,35 mg/L) eram superiores às dos controlos, enquanto que a mediana das variáveis colesterol total (190 mg/dL), colesterol LDL (115,5 mg/dL) e colesterol HDL (43 mg/dL) é inferior. A frequência relativa no grupo dos casos das variáveis HTA (78,4%), DM (39%), AVC prévio (11,9%) e álcool (39%) é superior, mas a frequência de FA, EAM, claudicação e tabaco não têm associação estatisticamente significativa. Por tanto, a elevação dos triglicéridos, VS e PCR, a presença de HTA, DM, história de AVC prévio e a ingestão de álcool estão associados o AVC lacunar, cuja causa é a DCPV. Esta conclusão vai de encontro a outros estudos publicados que afirmam que a HTA foi estabelecida como um importante fator de risco para DCPV<sup>(18)</sup>, e que tabaco e DM estão relacionados com DCPV e leucoaraiose.<sup>(19)</sup>

A DRC é definida por uma TFG<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, elevação da creatinina ou pela presença de microalbuminúria, como um marcador de permeabilidade glomerular aumentada.<sup>(9, 10)</sup> Este distúrbio está associado a fatores de risco tradicionais como a idade, HTA, DM, tabaco, dislipidemia e história familiar.<sup>(20)</sup>

Neste estudo, relativamente aos parâmetros de função renal não existe diferença significativa entre casos e controlos no que toca às medianas das variáveis ureia e creatinina. Em relação à variável TFG<sub>e</sub>, esta tem uma mediana mais baixa nos casos (81,1 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), enquanto nos controlos tende a ser mais elevada (88,95 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), não chegando, no entanto, a ser classificada como DRC. A TFG<sub>e</sub> mostrou ainda uma correlação negativa com a idade, ou seja, à medida que a idade aumenta, a TFG<sub>e</sub> diminui. Podemos daqui concluir que DCPV pode ser indicativa de DRC (principalmente em pacientes mais velhos) e concluímos ainda que em pacientes com DCPV diagnosticada devemos estar atentos de modo a prevenir a evolução da deterioração da função renal para DRC.

Mais se acrescenta, estudos afirmam que o volume de leucoaraiose aumenta à medida que a TFG<sub>e</sub> diminui.<sup>(9)</sup> Portanto, diminuição da TFG<sub>e</sub> pode ser usada como um indicador de DCPV

facilmente mensurável. Isto enfatiza a importância da identificação dos pacientes com DRC subclínica.<sup>(8)</sup>

Neste estudo, no grupo dos casos temos um predomínio de leucoaraiose anterior (de 10,8% a 44,6%), posterior (de 12,2% a 48,2%) e total (de 5,8% a 33,8%) comparativamente aos controlos.

Leucoaraiose é um achado comum em pacientes com AVC lacunar, estando associada a um maior risco de incidência de AVC lacunar e demência.<sup>(21)</sup> Leucoaraiose, AVC lacunar e atrofia subcortical são marcadores de DCPV que aumentam o risco de AVC, declínio cognitivo e demência.<sup>(8)</sup>

DTC é útil no reconhecimento de alterações dinâmicas da circulação cerebral, mais rapidamente que um estudo neurorradiológico.<sup>(22)</sup> É um método não invasivo e de fácil aplicabilidade para deteção de anormalidades arteriais intracranianas, especialmente oclusão aguda da ACM.<sup>(23-25)</sup> No entanto, DTC não deverá ser a 1ª linha em AVCs isquémicos em fase aguda, pois apresenta algumas limitações: é utilizador-dependente, possui baixa precisão diagnóstica para patologias oclusivas da circulação posterior e muitos pacientes submetidos a exame não têm janela óssea transtemporal adequada.<sup>(22)</sup>

Com o DTC medimos parâmetros hemodinâmicos fundamentais como a  $V_s$ , a  $V_d$  e a  $V_m$ . A partir destes valores é possível caracterizar o fluxo pelo PI e RI.<sup>(26)</sup> O PI é calculado através das velocidades de fluxo medidas pelo DTC (sistólica, média e diastólica) e reflete a resistência vascular distal da artéria a ser examinada. Um PI aumentado de uma artéria intracraniana está muitas vezes relacionada com a idade, HTA, DM e doença de pequenos vasos. O RI é calculado através das velocidades sistólica e diastólica. O incremento de ambos parâmetros foi associado em alguns estudos a presença de DCPV.<sup>(6)</sup>

Em relação aos parâmetros vasculares do DTC, constatámos que o grupo dos casos apresentava mediana da  $V_s$  (82,5 cm/s) mais elevada e  $V_m$  (48 cm/s) e  $V_d$  (30 cm/s) mais baixas, bem como PI (1,065) e RI (0,64) mais elevados, comparativamente aos controlos.

Relativamente aos índices de correlação, verificámos que apenas o PI e o RI têm correlação com os parâmetros de função renal (positiva com a ureia e creatinina; negativa com a TFGe), ao contrário das variáveis  $V_s$ ,  $V_m$  e  $V_d$  que não têm correlação estatisticamente significativa com as variáveis ureia, creatinina e TFGe. Verificámos ainda que a idade tem uma correlação negativa com a PCR,  $V_m$ ,  $V_d$  e TFGe e uma correlação positiva com a  $V_s$ , PI, RI e ureia.

Os pequenos vasos do cérebro e do rim são semelhantes entre si. As arteríolas glomerulares aferentes dos nefrónios justamedulares e os pequenos vasos perfurantes cerebrais partilham características anatómicas e funcionais vasorregulatórias. Ambos são pequenas arteríolas de

baixa resistência que emergem diretamente de artérias de grande calibre. São perfundidos passivamente e estão expostos a uma elevada pressão, tendo que manter um tónus vascular aumentado. São, por isso, bastante suscetíveis a flutuações na pressão e no fluxo sanguíneo.<sup>(9, 27)</sup>

Ito et al. referem-se a este tipo de vasos como “vasos sob tensão”, juntamente com a microcirculação coronária e as artérias retinianas.<sup>(11)</sup>

Estes vasos possuem um mecanismo de proteção contra as variações da pressão arterial que podem causar grandes flutuações no fluxo sanguíneo, chamada de autorregulação miogénica. A disfunção microvascular, por sua vez, prejudica a autorregulação miogénica, levando a danos nos pequenos vasos.

No caso do rim, a autorregulação miogénica renal ajusta a resistência vascular para estabilizar o fluxo sanguíneo renal e a TFGe durante variações na pressão de perfusão renal. À medida que as variações de pressão estiram o músculo liso das arteríolas aferentes e corticais, uma resposta miogénica ocorre para ajustar a resistência vascular de modo a manter o fluxo sanguíneo. Uma vez que o fluxo sanguíneo num leito vascular é determinado pela pressão de perfusão e pela resistência (pois o fluxo sanguíneo é igual ao quociente entre a pressão de perfusão e a resistência vascular), se a perfusão aumenta, estirando o músculo liso que cobre as arteríolas, as arteríolas respondem com vasoconstrição para aumentar a resistência e manter o rácio pressão/resistência de modo a manter o fluxo sanguíneo.

Considerando as semelhanças das características da autorregulação miogénica do cérebro e do rim, o dano microvascular (causado por HTA, DM) que causa diminuição da função renal, pode também afetar o cérebro da mesma maneira. Por outro lado, tanto a leucoaraiose como a autorregulação miogénica cerebral deficiente são expressões de disfunção microvascular sistémica que pode também afetar a função renal. Diminuição da função renal correlaciona-se com autorregulação cerebral dinâmica menos efetiva em pacientes com AVC, ambos predizendo mau prognóstico.<sup>(28)</sup> Portanto, informação sobre doença de pequenos vasos no rim poderá fornecer informação sobre os danos nos pequenos vasos cerebrais, ou seja, um decréscimo da TFGe indica doença de pequenos vasos não só no rim como também no cérebro.<sup>(29)</sup>

Relativamente aos scores do grupo dos casos, verificámos um mRS mediano de 2 (que corresponde ao estado de incapacidade ligeira: incapaz de realizar todas as atividades habituais, porém é independente para os cuidados pessoais), um NIHSS mediano de 3 (indicativo de um défice neurológico ligeiro) e um Barthel mediano de 82,50 (que indica dependência moderada).

Estudos reportam que pacientes com DRC têm um risco 49% maior de deterioração neurológica durante o internamento e de mortalidade intra-hospitalar, e maior grau de incapacidade à alta (de acordo com o mRS de 2 ou mais) do que pacientes sem DRC.<sup>(9)</sup>

Em relação às limitações deste estudo, prendem-se com o facto de os dados terem sido recolhidos retrospectivamente e por isso sujeito a viés, a amostra a estudo é pequena, os controlos não são saudáveis, alguns pacientes a estudo não tinham janela óssea transtemporal adequada não podendo, por isso, realizar DTC e os pacientes não tinham o estudo da microalbuminúria das 24h e/ou proteinúria.

## 5. Conclusões

Após este estudo concluímos então que a DCPV e o AVC lacunar são mais frequentes em homens, idosos, e que à medida que a idade aumenta, a PCR,  $V_m$ ,  $V_d$  e TFG<sub>e</sub> diminuem e a VS, PI, RI e ureia aumentam.

Constituem fatores de risco para DCPV e AVC lacunar a presença de HTA, DM, ocorrência prévia de AVC de qualquer etiologia, a ingestão de álcool e a elevação dos triglicéridos, VS e PCR.

A ureia e a creatinina não mostraram ser uma ferramenta útil para diagnóstico de pacientes com disfunção renal, pois não existe diferença significativa entre casos e controlos.

Os pacientes com DCPV e AVC lacunar mostraram TFG<sub>e</sub> mais baixa (no entanto, não é baixa o suficiente para serem diagnosticados com DRC) e diminuiu com o aumento da idade. Podemos daqui concluir que DCPV pode ser indicativa de DRC (principalmente em pacientes mais velhos) e, ainda, em pacientes com DCPV diagnosticada devemos estar atentos de modo a prevenir a evolução da deterioração da função renal para DRC.

Existe nos casos um predomínio de leucoaraiose anterior, posterior e total comparativamente aos controlos. Concluímos assim que a presença de leucoaraiose está relacionada a uma incidência mais elevada de DCPV e AVC lacunar.

Em relação aos parâmetros vasculares do DTC o grupo dos casos apresentava  $V_s$  mais elevada e  $V_m$  e  $V_d$  mais baixas, bem como PI e RI mais elevados, comparativamente aos controlos. O PI e RI correlacionam-se positivamente com a ureia e a creatinina e negativamente com a TFG<sub>e</sub>. Podemos então concluir que um aumento destes parâmetros é indicativo de DCPV, preditivo de AVC lacunar e indicativo de doença renal de pequenos vasos (que poderá evoluir para DRC), alertando para a importância do diagnóstico precoce desta patologia multissistémica que afeta outros leitos vasculares - a doença vascular de pequenos vasos.

Foi, portanto, cumprido o objetivo e validada a hipótese, uma vez que este estudo mostrou correlação entre parâmetros vasculares de doença de pequenos vasos no cérebro e no rim.

Para estudos e trabalhos futuros poderá ser feito um estudo prospetivo com esta temática, incluindo a análise da microalbuminúria das 24h e/ou proteinúria, uma análise da abordagem terapêutica nestes pacientes, ou ainda relacionando com doença de pequenos vasos noutros órgãos, como o coração ou a retina.

## Referências Bibliográficas

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, de Simone G, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Greenlund KJ, Hailpern SM, Heit JA, Ho PM, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McDermott MM, Meigs JB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Rosamond WD, Sorlie PD, Stafford RS, Turan TN, Turner MB, Wong ND, Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics - 2011 update: a report from the American Heart Association. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2011;123(4):e18-e209.
2. Kamal AK, Rehman H, Mustafa N, Ahmed B, Jan M, Wadivalla F, Kamran S. Diagnostic TCD for intracranial stenosis in acute stroke patients: experience from a tertiary care stroke center in Karachi, Pakistan. *BMC Res Notes*. 2015;8:41.
3. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9:689-701.
4. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
5. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol*. 2016;1:e000035.
6. Lee KO, Lee KY, Lee SY, Ahn CW, Park JS. Lacunar infarction in type 2 diabetes is associated with an elevated intracranial arterial pulsatility index. *Yonsei Med J*. 2007;48(5):802-6.
7. Touboul PJ, Arbeille PH. *Exploración neurovascular con ultrasonidos*. Barcelona: Masson; 1992.
8. Ikram MA, Vernooij MW, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Breteler MMB. Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2008;39:55-61.
9. Rivera-Zambrano M, Arboix A, Sánchez MJ. Chronic kidney disease and cerebral small vessel disease: a casual or causal cerebrorenal relationship?. *Int J Case Rep Images*. 2015;6(8):526-29.
10. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, MD, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137-47.
11. Ito S, Nagasawa T, Abe M, Mori T. Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens Res*. 2009;32:115-21.
12. Otani H, Kikuya M, Hara A, Terata S, Ohkubo T, Kondo T, Hirose T, Obara T, Metoki H, Inoue R, Asayama K, Kanno A, Terawaki H, Nakayama M, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Izumi SI, Imai Y. Association of kidney dysfunction with silent lacunar infarcts and white matter hyperintensity in the general population: the Ohasama study. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30:43-50.

13. Adams Jr. HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh III 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. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
14. Zhao L, Barlinn K, Sharma VK, Tsivgoulis G, Cava LF, Vasdekis SN, Teoh HL, Triantafyllou N, Chan BPL, Sharma A, Voumvourakis K, Stamboulis E, Saqqur M, Harrigan MR, Albright KC, Alexandrov AV. Velocity criteria for intracranial stenosis revisited an international multicenter study of transcranial doppler and digital subtraction angiography. *Stroke*. 2011;42(12):3429-34.
15. ScyMed. Glomerular filtration rate (MDRD-4) [Internet]. 2015 [citado 2018 Maio 1]. Available from: <http://www.scymed.com/en/smnxps/psdgp182.htm>.
16. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the barthel index and modified rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*. 1999;30:1538-41.
17. Cláudia Alexandra Martins Silva. Avaliação do estado funcional dos doentes admitidos num hospital regional com diagnóstico de AVC isquémico: experiência profissionalizante na vertente de farmácia comunitária, hospitalar e investigação □Tese de Mestrado□. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2013.
18. Yamamoto Y, Ohara T, Nagakane Y, Tanaka E, Morii F, Koizumi T, Akiguchi I. Chronic kidney disease, 24-h blood pressure and small vessel diseases are independently associated with cognitive impairment in lacunar infarct patients. *Hypertens Res*. 2011;34:1276-82.
19. Nagai M, Hoshide S, Takahashi M, Shimpo M, Kario K. Sleep duration, kidney function, and their effects on cerebral small vessel disease in elderly hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2015;28(7):884-93.
20. Ooi QL, Tow FKNFH, Deva R, Alias MA, Kawasaki R, Wong TY, Mohamad N, Colville D, Hutchinson A, Savige J. The microvasculature in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1872-78.
21. Smith EE. Leukoaraiosis and stroke. *Stroke*. 2010;41(10 Suppl):S139-S143.
22. D'Andrea A, Conte M, Cavallaro M, Scarafile R, Riegler L, Cocchia R, Pezzullo E, Carbone A, Natale F, Santoro G, Caso P, Russo MG, Bossone E, Calabrò R. Transcranial Doppler ultrasonography: From methodology to major clinical applications. *World J Cardiol*. 2016;8(7):383-400.
23. Niederkorn K, Myers LG, Nunn CL, Ball MR, McKinney WM. Three-dimensional transcranial doppler blood flow mapping in patients with cerebrovascular disorders. *Stroke*. 1988;19:1335-44.
24. Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ. Transcranial doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke*. 1994;25:1931-34.
25. McKiernan S, Selmes C. Transcranial colour-coded duplex of the intracranial large arteries. *Sonography*. 2017;4:156-65.
26. Pedro Miguel Araújo Campos de Castro. Hemodinâmica e doença vascular cerebral: evolução e fator prognóstico da autorregulação dinâmica do fluxo sanguíneo cerebral no

acidente vascular cerebral agudo [Tese de Doutorado]. Porto: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2017.

27. Toyoda K. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease. *J Stroke*. 2015;17(1):31-7.

28. Castro P, Azevedo E, Rocha I, Sorond F, Serrador JM. Chronic kidney disease and poor outcomes in ischemic stroke: is impaired cerebral autoregulation the missing link?. *BMC Neurol*. 2018;18:21.

29. Mogi M, Horiuchi M. Clinical interaction between brain and kidney in small vessel disease. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:306189.