

HELBERT DO NASCIMENTO LIMA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ALBUMINÚRIA E O RITMO DE
FILTRAÇÃO GLOMERULAR COM A MORTALIDADE OU
RECORRÊNCIA EM PACIENTES COM ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL**

Orientador: Dr. Roberto Pecoits-Filho

Coorientador: Dr. Anderson Ricardo Roman Gonçalves

**CURITIBA
2009**

HELBERT DO NASCIMENTO LIMA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ALBUMINÚRIA E O RITMO DE
FILTRAÇÃO GLOMERULAR COM A MORTALIDADE OU
RECORRÊNCIA EM PACIENTES COM ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL**

Projeto apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde e passagem direta para doutorado.

Orientador : Dr. Roberto Pecoits-Filho

Coorientador : Dr. Anderson Ricardo R. Gonçalves

**CURITIBA
2009**

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central

L732a
2009 Lima, Helbert do Nascimento
 Associação entre albuminúria e o ritmo de filtração glomerular com a
 mortalidade ou recorrência em pacientes com acidente vascular cerebral /
 Helbert do Nascimento Lima ; orientador, Roberto Pecoits-Filho ; co-orientador,
 Anderson Ricardo Roman Gonçalves. -- 2009.
 xii, 85 f. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
Curitiba, 2009
Inclui bibliografias

1. Acidente vascular cerebral. 2. Albuminúria. 3. Taxa de filtração glomerular.
4. Sistema cardiovascular - Fatores de risco. I. Pecoits Filho, Roberto. II.
Gonçalves, Anderson Ricardo Roman. III. Pontifícia Universidade Católica do
Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDD 20. ed. – 616.81



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
 Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
 Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE MESTRADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.

Aos dezoito dias do mês de agosto de 2009, realizou-se a sessão pública de defesa de dissertação "ASSOCIAÇÃO ENTRE ALBUMINÚRIA E RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR COM A MORTALIDADE OU RECORRÊNCIA EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL" apresentada por HELBERT DO NASCIMENTO LIMA para obtenção do título de mestre; Área de Concentração: Medicina e áreas afins.

A Banca Examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho PUCPR - Presidente	
Prof. Dr. Norberto Luis Cabral UNIVILLE	
Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo PUCRS	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho	Conceito: <u>Aprovado</u>
Prof. Dr. Norberto Luis Cabral	Conceito: <u>Aprovado</u>
Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo	Conceito: <u>Aprovado</u>
	Conceito Final: <u>Aprovado</u>

Observações da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho
 Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho
 Coordenador do PPGCS PUCPR

*A Deus,
aos meus pais, Elfrida e Gilberto,
à minha amada esposa Roxele
e à minha querida filha Camila.*

AGRADECIMENTOS

A elaboração de uma dissertação é um produto coletivo, a despeito de sua redação e responsabilidade serem um processo individual. Sendo assim, várias pessoas contribuíram para que este trabalho chegasse a um bom termo e a todas elas dedico minha profunda gratidão.

Aos professores durante a fase da graduação em medicina da PUC-RS. Aos meus orientadores da residência em Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Aos funcionários da Clínica de Nefrologia de Joinville que entenderam minhas ausências. Ao amigo Marcos Scheidemantel pelo incentivo, apoio e companheirismo. Aos amigos adquiridos ao longo do curso de posgraduação na PUC-PR.

Ao amigo e competente neurologista Dr Cabral por sua atitude louvável em abrir espaço em seu estudo para iniciarmos este, pelos comentários sempre oportunos e pelo apoio incondicional prestado.

Ao amigo e coorientador Dr Anderson Roman pelo incentivo, por abrir oportunidades, pela paciência e envolvimento ímpar neste projeto, por ser um referencial de professor e médico a ser seguido.

Ao meu amigo e orientador Dr Roberto Pecoits, por acreditar neste projeto, pelas oportunidades e experiências vividas, por sua dedicação e otimismo constante. Por manter-se sempre acessível de forma simples e amigável.

A direção do Hospital Municipal São José, Dona Helena e Unimed Joinville. Aos funcionários e bioquímicos dos Hospitais envolvidos, em especial a Sandra, Mario e Caio. Ao técnico de enfermagem Ricardo pelas coletas das amostras. A enfermeira Giselle do estudo JOINVASC pela paciência e apoio.

A amiga Viviane Feijó e Martha pela ajuda no inglês.

A Aline Hausen e Andrea Kuhn pelo envolvimento e coleguismo.

Ao Laboratório DASA por acreditar no projeto e apoiar nas dosagens das amostras. E, finalmente, mas não menos importante, meus agradecimentos a professora Márcia Olandoski e a secretaria Alcione pela paciência, competência e total empenho.

*“Confie no Senhor de todo o seu coração e não se apóie
em seu próprio entendimento;
reconheça o Senhor em todos os seus caminhos,
e ele endireitará as suas veredas.”*

Sábio Rei Salomão, Provérbios 3:5-6

RESUMO

HELBERT, N.L. Associação entre Albuminúria e Ritmo de Filtração Glomerular com a Mortalidade ou Recorrência em Pacientes com Acidente Vascular Cerebral. **2009, 84p. Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica, Curitiba, Paraná, Brasil, 2009.**

Introdução e objetivos : a doença renal acelera o processo de aterosclerose e aumenta o risco cardiovascular (CV). A associação dos marcadores de função renal com o acidente vascular cerebral (AVC) não tem sido bem estabelecida. Com o objetivo de encontrar novos preditores relacionados ao prognóstico após AVC, avaliou-se, em uma coorte de pacientes (pts) com AVC, a albuminúria (AUr) e o ritmo de filtração glomerular estimado (RFG_e), por meio de fórmula matemática, como indicadores de risco para novo AVC ou morte.

Métodos: entre março de 2005 a dezembro de 2007, pts com primeiro diagnóstico de acidente isquêmico transitório (AIT), AVC isquêmico e hemorrágico, com ou sem AIT prévio, admitidos em hospitais participantes da coorte JOINVASC foram selecionados e seguidos por no mínimo 7 meses. Foi realizada análise uni e multivariada com os fatores de riscos tradicionais, o RFG_e e os níveis de AUr em relação ao desfecho composto: recorrência de AVC ou morte. A AUr foi obtida através da relação da albumina pela creatinina urinária (RAC, mg/g) em uma amostra aleatória da manhã colhida dentro das 72 h da admissão. O RFG_e (ml/min/1,73m²) foi calculado através da fórmula Crockroft-Gault e ajustado para a superfície corporal total. A análise de curvas ROC foi realizada para evidenciar os valores para AUr e RFG_e que melhor discriminaram o desfecho.

Resultados: dos 185 pts incluídos [57%(104/185) homens, 64±13 anos], seguidos por 25,1 ± 8,7 meses, 38 apresentaram o desfecho. Albuminúria (≥ 30 mg/g) foi encontrada em 50,2% (93/185) dos pts e em 38,9% (72/185) apresentavam RFG_e<60. Na análise univariada, idade >65 anos (p<0,001), valores de RFG_e ≤50 (p<0.001), presença de fibrilação atrial (FA) (p<0.001), não ingesta de álcool (p=0.004) e AUr >17 (p=0.011) foram associados com o desfecho estudado (p<0.05). No modelo multivariado, FA (HR=1.79, 95%CI 1.36-5.74; p=0.005) e AUr >17 (HR=2.56, 95%CI 1.06-6.14; p=0.036) foram preditores independentes para o desfecho, mas o RFG_e ≤50 não mais.

Conclusão: A presença de AUr > 17mg/g, um valor abaixo dos valores tradicionalmente anormais de albuminúria, demonstrou uma forte e independente relação com a morte ou a recorrência de AVC após o primeiro evento. A AUr deve ser considerada como um preditor de risco não tradicional para eventos cardiovasculares, em especial o AVC.

ABSTRACT

HELBERT, N.L. Association between Albuminuria, Glomerular Filtration Rate and Mortality or Recurrence in Patients with Stroke. **2009, 86p. Dissertation (Master) – Pontifícia Universidade Católica, Curitiba, Paraná, Brazil, 2009.**

Objective: Renal dysfunction accelerates the atherosclerotic process and increases cardiovascular (CV) risk. The association of the markers of renal dysfunction with stroke has not been well established. In an attempt to find new predictors of stroke prognosis, we evaluated the association of albuminuria (AUr) and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) as a risk predictor for a composite endpoint of recurrent stroke or death in a cohort of stroke patients in Brazil.

Methods: From March 2005 to December 2007 patients with diagnosis of first-ever stroke or transient ischemic attack (TIA) admitted to a prospective cohort were evaluated and followed for at least 7 months. We evaluated traditional CV risk factors and measured AUr by albumina-to-creatinine ratio (mg/g) in a random morning spot urine sample collected until 72 hours after the admission. The eGFR (ml/min/1,73m²) was calculated by Crockroft-Gault (CG) formula. A ROC curve was built to find the best predictor values for these AUr and eGFR.

Results: From a total of 185 patients included [57% (104/185) men, 64±13yr] 38 patients suffered from a recurrent stroke or died, with a mean follow up of 25.1±8.7 months. Albuminuria (≥30mg/g) was found in 50.2% (93/185) and 38.9% (72/185) presented an eGFR <60. In univariate analysis age >65 y, eGFR ≤50, atrial fibrillation (AF), no alcohol intake and AUr >17 mg/g were associated with the composite endpoint. In a multivariate analysis only AF and AUr >17 mg/g were independent predictors of the composite endpoints, but eGFR ≤ 50 was not.

Conclusion: The presence of AUr > 17mg/g, below traditional abnormal values, is independently associated with death or recurrence after stroke. The AUr could be considered a non-traditional risk predictor for a worst prognostic in these patients.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIT- acidente isquêmico transitório
AVC- acidente vascular cerebral
AVC H- acidente vascular cerebral hemorrágico
AVC I – acidente vascular cerebral isquêmico
ACR- albumina-creatinine ratio
ACEI- *angiotensin conversion enzyme inhibitor*
AF- *atrial fibrillation*
AUr- albuminúria, *albuminuria*
AO- atestado de óbito
CV- *cardiovascular*
C-G- Cockcroft Gault
CID- código internacional de doenças
DM- diabetes mellitus
DCV- doenças cardiovasculares
DRC- doença renal crônica
eGFR- *estimated glomerular filtration rate*
FA- fibrilação atrial
HAS- hipertensão arterial sistêmica
HMSJ- hospital municipal São José
IAM- infarto agudo do miocárdio
IC- insuficiência cardíaca
MAU- microalbuminúria
MDRD- *modification diet renal disease*
NIHSS- *national institutes of health stroke scale*
OMS- Organização Mundial da Saúde
RAC- relação albumina-creatinina urinária
ROC- *receiver operating characteristic*
RFG- ritmo de filtração glomerular
RFGe- ritmo de filtração glomerular estimado
SRAA- sistema renina-angiotensina-aldosterona
TIA- transient ischemic attack
WHO- World Health Organization

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	11
1.1 DEFINIÇÃO DE FATORES DE RISCO E INDICADORES DE RISCO	11
1.2 ASPECTOS GERAIS SOBRE O AVC	12
1.2.1 <i>Definição e Epidemiologia do AVC</i>	12
1.2.2 <i>Fatores de Risco Associados ao AVC</i>	13
1.3 ASPECTOS RELACIONADOS À PREDIÇÃO DE RISCO APÓS AVC	15
1.3.1 <i>Prevenção Secundária e Mortalidade após AVC</i>	15
1.3.2 <i>Escores e Indicadores para Predição de Risco após AVC</i>	16
1.3.3 <i>Novos Indicadores para Predição de Risco Após AVC</i>	17
1.4 MARCADORES DE FUNÇÃO RENAL.....	17
1.4.1 <i>Avaliação do Ritmo de Filtração Glomerular</i>	18
1.4.2 <i>Avaliação da Albuminúria</i>	19
1.5 ASSOCIAÇÃO DO RFG DIMINUÍDO COM O RISCO CARDIOVASCULAR	20
1.6 ASSOCIAÇÃO DA ALBUMINÚRIA COM O RISCO CARDIOVASCULAR.....	21
1.7 DUPLA ASSOCIAÇÃO: RFG DIMINUÍDO E AUR COM O RISCO CARDIOVASCULAR ..	22
1.8 MARCADORES RENAIIS E RISCO CARDIOVASCULAR: MECANISMOS ENVOLVIDOS	23
1.8.1 <i>Mecanismos Envolvidos na Relação entre RFG Diminuído e o Risco Cardiovascular</i>	23
1.8.2 <i>Mecanismos Envolvidos na Relação entre AUR e o Risco Cardiovascular</i>	24
1.9 MARCADORES RENAIIS E AVC	25
1.9.1 <i>Associação entre RFG Diminuído e o AVC</i>	25
1.9.2 <i>Associação entre AUR e o AVC</i>	26
2 OBJETIVO	28
3 DESENVOLVIMENTO	29
4 ARTIGO.....	32
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
6 REFERÊNCIAS.....	42
7 ANEXOS A: FIGURAS E TABELAS.....	53
ANEXO 1 – VALORES DE ALBUMINÚRIA	53
ANEXO 2 - ANÁLISE UNIVARIADA DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS ESTUDO AVC (N=185)	54
ANEXO 3- RELAÇÃO ALBUMINÚRIA(AUR) X URINÁLISE ALTERADA	55
ANEXO 4 – RELAÇÃO ALBUMINÚRIA(AUR) X RITMO FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADO (RFGGE) ..	55
8 ANEXOS B: DOCUMENTOS E PRODUÇÃO CIENTÍFICA	56
8.1 TERMO DE CONSENTIMENTO	56
8.2 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	57
8.3 PROTOCOLO PESQUISA DASA.....	58
8.4 PROTOCOLO PROJETO JOINVASC.....	62
8.5 PROTOCOLO ADICIONAL DE COLETA DADOS	68
8.6 CAPÍTULOS DE LIVRO.....	69
8.6.1 <i>Microalbuminúria e Risco Cardiovascular</i>	69
8.7 RESUMOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS	78
8.7.1 <i>World Congress of Nephrology 2007 – Rio de Janeiro – Brasil/2007</i>	78
8.7.2 <i>World Congress of Nephrology 2007 – Rio de Janeiro – Brasil/2007</i>	79
8.7.3 <i>II Congresso Sul Brasileiro de Nefrologia – Bento Gonçalves – Rio Grande do Sul – Brasil/2007</i>	80
8.7.4 <i>Renal Week- American Society of Nephrology: Annual Meeting- Philadelphia - Pennsylvania/2008</i>	81
8.7.5 <i>World Congress of Nephrology 2009 - Milan - Italy/2009</i>	82

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de óbito em países desenvolvidos e em desenvolvimento [1]. O acidente vascular cerebral (AVC), uma das manifestações das DCV, é a terceira maior causa de morte nos países industrializados (5,7 milhões de óbitos por ano) e a principal causa de incapacidade física em pessoas com mais de 60 anos [2]. No Brasil, segundo os dados do Ministério da Saúde (DATASUS, 2006), a situação é mais preocupante, pois o AVC é a mais freqüente causa de morte em todas as regiões do país [3]. Apesar do declínio na letalidade nas últimas décadas, o número de internações hospitalares por AVC tem aumentado, refletindo o envelhecimento da população mundial, uma vez que a idade avançada é um dos mais importantes fatores de risco não modificáveis para a ocorrência dos eventos cerebrovasculares [4]. Além disso, a presença de um AVC prévio está significativamente relacionada ao risco de recorrência como também para novos eventos cardiovasculares, muitos destes fatais [5].

Na grande maioria dos indivíduos com AVC estão presentes alguns fatores de risco cardiovasculares tradicionais, tais como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e tabagismo, mas estes não explicam completamente o risco aumentado de morte após um primeiro evento de AVC [6]. Assim, justifica-se a busca por novos indicadores que possam melhorar a estratificação ou predição do risco de recorrência e mortalidade após um AVC.

1.1 DEFINIÇÃO DE FATORES DE RISCO E INDICADORES DE RISCO

Por definição, fator de risco é um marcador que está direta ou causalmente relacionada à ocorrência de um determinado evento [7]. Para as doenças cardiovasculares, os fatores de risco atualmente conhecidos foram obtidos pelo estudo da população de Framingham [8] e serão listados abaixo. Por outro lado, indicadores ou preditores de risco são marcadores que acompanham a ocorrência da doença, mas não tem necessariamente uma associação causal [9]. Conforme postulados por Hill em 1965 e citado por Luiz *et al.* [10], pelo

menos nove critérios podem ser utilizados para demonstrar causalidade: força de associação, consistência, especificidade, temporalidade, gradiente biológico, plausibilidade, coerência, evidência experimental e analogia. O conceito de causalidade é bastante evidente em doenças infecciosas ou por deficiência de nutrientes, nas quais a presença de um microorganismo ou a falta de uma vitamina relaciona-se diretamente com a manifestação da doença. Do ponto de vista clínico, procura-se prever a sua ocorrência por meio de uma estratificação de risco, onde são valorizados os fatores de risco conhecidos e os indicadores de risco. A causalidade neste caso pode ser menos importante quando o que está sendo considerado é a predição do risco propriamente dito [7]. Isso é diferente para as doenças cardiovasculares, em que pacientes com inúmeros fatores de risco podem não apresentar um evento cardiovascular. Ou o inverso, um evento CV pode ocorrer em pacientes com poucos fatores de risco associados. Por essa razão, as doenças cardiovasculares são definidas como multifatoriais, quando se trata de etiologia e fatores de risco [9]. Esse hiato entre fatores de risco e a possibilidade de um evento cardiovascular motiva a procura de novos fatores que possam explicar de forma mais abrangente os riscos para o desfecho.

1.2 ASPECTOS GERAIS SOBRE O AVC

1.2.1 Definição e Epidemiologia do AVC

De acordo com o conceito da Organização Mundial da Saúde (OMS), o AVC é definido como uma síndrome clínica caracterizada pelo rápido desenvolvimento de sinais clínicos de um distúrbio focal (ou global) da função cerebral, com mais de 24h de duração dos sintomas e sem nenhuma outra causa não vascular aparente [11, 12]. Já os acidentes isquêmicos transitórios (AIT) são definidos por uma perda súbita da função ocular ou cerebral e com duração dos sintomas de menos 24 horas, cujos achados clínicos são presumidamente causados por uma doença embólica ou aterotrombótica [13]. Entre os seus principais subtipos estão o AVC hemorrágico (intracerebral primário ou

hemorragia subaracnóide, HSA), causado por ruptura de uma artéria cerebral, o AVC isquêmico (AVC I) e o AIT causados por uma redução do fluxo sanguíneo de uma artéria que supre determinada região do cérebro. Aproximadamente 20% dos AVC são do tipo hemorrágico (AVC H) e 80% do tipo isquêmico. Com relação a sua fisiopatogenia o AVC I e o AIT estão associados na sua maioria à doença aterosclerótica [14]. Já no AVC H, em geral há degeneração da parede vascular, enquanto que a HSA está associada à ruptura de aneurismas saculares em bifurcações de grandes artérias intracerebrais [15]. O AVC do tipo isquêmico e grande parte do hemorrágico, não HSA, estão intimamente relacionados aos fatores de risco vasculares [15].

1.2.2 Fatores de Risco Associados ao AVC

O último consenso americano de prevenção primária para AVC I, principal tipo de AVC, divide os fatores de risco em modificáveis e não modificáveis [16]. Entre os fatores não modificáveis, destacam-se: idade, sexo, etnia e fatores genéticos. A idade tem uma associação positiva e independente com a incidência de AVC. Após os 55 anos, o risco dobra a cada década [17, 18]. Já em relação ao sexo, a incidência é maior em homens do que em mulheres, com exceção nos indivíduos acima de 85 anos em que as mulheres apresentam um discreto predomínio [18, 19]. Quanto à etnia, demonstrou-se uma maior incidência e mortalidade em indivíduos negros e hispânicos em relação à população americana de origem européia [19-22]. Da mesma forma, um amplo estudo de coorte em indivíduos não idosos demonstrou uma incidência de AVC 38% maior na etnia negra em relação à branca [23]. Já na população asiática, a incidência e a mortalidade por AVC são maiores do que na população ocidental [24]. A história familiar de um evento cerebrovascular também tem sido associada a um maior risco de AVC [25, 26].

Entre os fatores de risco modificáveis, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) apresenta papel de destaque, sendo um fator de risco independente tanto para AVC I quanto para o AVC hemorrágico (AVC H) [27-29]. O tabagismo também tem sido associado a uma maior incidência e mortalidade de AVC [27, 30, 31]. Por outro lado, o abandono do hábito de fumar reduz a incidência de AVC;

porém, não comparado ao menor risco entre aqueles que nunca fumaram [32]. Outras doenças fortemente relacionadas aos eventos cerebrovasculares são: o diabetes mellitus (DM) [27, 33-36] e a presença de DCV prévia, tal como fibrilação atrial (FA), insuficiência cardíaca (IC) ou infarto agudo do miocárdio (IAM) [27, 37-40]. Ao contrário dos eventos coronarianos, a associação entre dislipidemia e AVC é controversa. Estudos epidemiológicos observacionais e uma ampla metanálise, com mais de 40 estudos prospectivos, não encontraram associação entre os níveis de colesterol total e a incidência geral de AVC [41-43]. No entanto, quando considerada apenas a ocorrência de AVC I, níveis elevados de colesterol total foram positivamente correlacionados com maior risco [41, 42, 44, 45]. Em contrapartida, níveis elevados de colesterol HDL estão relacionados a um menor risco de AVC I [44]. Outros fatores de riscos associados à incidência de AVC são: presença de doença falciforme [46], estenose assintomática de carótida [47], terapia de reposição hormonal pós menopausa [48], dieta rica em sal e pobre em potássio [49, 50], sedentarismo [51] e obesidade [52]. No entanto, a presença de síndrome metabólica, o consumo de álcool, o uso de drogas ilícitas, o uso de anticoncepcional, as doenças do sono, a presença de enxaqueca, a hiperhomocisteinemia, os estados de hipercoagulabilidade e as doenças infecciosas são fatores de risco controversos para o AVC [16]. Além disso, novos indicadores têm sido identificados, tais quais os marcadores de atividade inflamatória relacionados com lesão endotelial ou de placa aterosclerótica. Todavia, os achados ainda são conflitantes [53-55]. Alguns estudos têm demonstrado que a proteína C reativa (PCR) é um indicador de risco independente para o AVC [55-58]. Curb *et al* encontraram mesmo em valores de PCR abaixo do preconizado para risco cardiovascular, uma forte associação para AVC I em uma população de homens saudáveis [59].

1.3 ASPECTOS RELACIONADOS À PREDIÇÃO DE RISCO APÓS AVC

Prever risco para recorrência ou mortalidade após um AVC permite identificar para quais pacientes a prevenção secundária e o tratamento para redução do risco global vascular devem ser mais rigorosos.

1.3.1 Prevenção Secundária e Mortalidade após AVC

Cerca de 25 % dos pacientes internados em unidades de AVC são indivíduos com eventos recorrentes [5]. Este risco de recorrência encontra-se em torno de 4 % no primeiro mês e em torno de 12% após o primeiro ano [60]. Acredita-se que as recorrências durante o primeiro ano estejam associadas à própria evolução da doença aterosclerótica das grandes artérias [61]. Os demais fatores de risco tradicionais seriam responsáveis pelas recidivas de eventos após o primeiro ano [6, 62]. Algumas intervenções e medidas bem específicas têm demonstrado um claro benefício na prevenção secundária. Como exemplos, o emprego de antiagregantes plaquetários, anticoagulação para pacientes com fontes cardioembólicas e endoarterectomia em pacientes com estenose carotídea significativa ou sintomática [63, 64]. No que tange especificamente a outros fatores de risco clássicos, tais como HAS, DM ou dislipidemia, ainda há poucos estudos se o tratamento desses fatores deve ser diferente para as medidas de prevenção secundária em comparação aos de prevenção primária [63]. Outro aspecto a ser considerado é que, mesmo em países desenvolvidos, muitos pacientes com AVC prévio têm sido ainda tratados com pouco rigor em relação aos alvos terapêuticos [65-67]. Um estudo canadense avaliou o tratamento dos fatores de risco identificados em pacientes na fase aguda e após um ano do AVC. Neste estudo, um grupo profissional em prevenção secundária forneceu uma pré-orientação do tratamento a ser realizado antes do encaminhamento ao médico assistente [65]. Percebeu-se que no momento do AVC 74% dos pacientes eram tratados para HAS, sendo que 34% destes apresentavam tratamento inadequado. Um ano após, 43% dos

pacientes com manejo inadequado ainda continuavam fora do alvo de tratamento, com uma média de pressão arterial em 176/97 mmHg. Em relação à dislipidemia, somente 49% estavam dentro dos alvos de tratamento após um ano, e somente 15% dos diabéticos identificados com mau controle da glicemia na admissão tinham melhorado seus valores glicêmicos no mesmo período. Em outro estudo, constatou-se que pacientes vítimas de infarto agudo miocárdico tinham melhor orientação em relação ao uso de antitrombóticos, incentivo à prática de exercícios e cuidados com dieta rica em gorduras em comparação aos indivíduos com AVC [67].

Além da recorrência, a mortalidade representa o pior desfecho após AVC. As principais causas de óbito nos primeiros meses após o primeiro evento ou recorrência são as complicações diretas e indiretas da lesão cerebral [6]. Já, as causas originadas por outros eventos cardiovasculares estão principalmente associadas à mortalidade após o primeiro ano do acometimento inicial [6, 62]. Em relação ao tipo de AVC, de uma maneira geral a mortalidade após AVC H nos primeiros dias é maior do que em relação ao AVC I [2].

1.3.2 Escores e Indicadores para Predição de Risco após AVC

Alguns modelos baseados em fatores de risco prévios, escores de gravidade e variáveis clínicas encontradas na admissão têm sido utilizados para estratificação de risco após um AVC [68-73]. Muitos destes modelos não têm encontrado nos fatores de risco vasculares clássicos um poder discriminatório tão elevado para a predição de risco de morte ou recorrência após o evento [70]. Muitas vezes o número reduzido de variáveis encontrado nos pacientes com AVC e relacionadas ao prognóstico também limitam o poder do modelo que necessita de grande número de fatores de risco prévio para discriminar indivíduos de alto risco [70, 73]. Um estudo com 889 indivíduos com AVC recorrentes encontrou um maior número de fatores de risco vascular em pacientes com AVC I quando comparados a pacientes com AVC H. Nos indivíduos do grupo isquêmico, 51% apresentavam três ou mais fatores de risco, contra apenas 33% do grupo hemorrágico [66]. Já outro estudo com 10.076 pacientes com AVC prévio analisou a prevalência de fibrilação atrial,

doença coronariana, insuficiência cardíaca, hipertensão, diabetes e doença vascular periférica [74]. Nos indivíduos com menos de 65 anos, 49% não apresentavam nenhum destes fatores de risco. Entre os indivíduos com 65 a 75 anos, 35% apresentavam um fator de risco, 23,% dois fatores de risco e 12% três ou mais fatores de risco. Assim, apesar de promissores estes modelos de estratificação de risco necessitam de validação para seu emprego em larga escala. Variáveis como a idade, o grau de severidade verificado através da *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) e a presença de febre na admissão têm sido associadas de maneira independente com a mortalidade após um AVC [71, 75].

1.3.3 Novos Indicadores para Predição de Risco Após AVC

Acredita-se que há espaço para o estudo de novos indicadores relacionados com a predição de risco de morte e recorrência após AVC [70]. Considerando que a doença renal crônica é um fator multiplicador importante do risco cardiovascular [76], os marcadores de função renal têm sido estudados com relação à DCV [77]. Em função desta associação, a classificação da HAS, um dos principais fatores de risco para AVC, inclui dois marcadores de função renal na estratificação de risco cardiovascular e na definição de alvos de tratamento dos níveis de pressão arterial: a albuminúria e o ritmo de filtração glomerular [78, 79]. No entanto, estes marcadores têm sido pouco estudados com relação específica à predição de risco após AVC [80, 81], bem como, não têm sido considerados nos principais escores de estratificação risco [69, 72, 82].

1.4 MARCADORES DE FUNÇÃO RENAL

O rim exerce inúmeras funções, entre elas a eliminação de escórias do catabolismo celular, controle da homeostase de sal e água corporal, participação no equilíbrio ácido-básico e produção de hormônios. No entanto, a função glomerular é a que melhor se correlaciona com as demais funções do

rim e é utilizada clinicamente para acompanhar as demais funções renais em pacientes com DRC. A função glomerular é avaliada quantitativamente por meio do ritmo de filtração glomerular (RFG) e qualitativamente através da medida da proteinúria ou albuminúria [83]. Estes dois índices têm sido usados rotineiramente para avaliação e estratificação de doença renal [84], porém de uma maneira individualizada cada um deles pode estar associado distintamente com o risco cardiovascular [85].

1.4.1 Avaliação do Ritmo de Filtração Glomerular

O uso de fórmulas matemáticas para a avaliação do RFG tem sido recomendado, sendo que tais fórmulas devem considerar algumas ou todas as seguintes variáveis: creatinina sérica, idade, sexo, etnia e superfície corporal [83]. As diretrizes brasileiras para a doença renal crônica [86] apresentam duas delas: a derivada do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) [87] e a fórmula estabelecida por Cockcroft e Gault (C-G). Esta última é adotada pela Sociedade Brasileira de Nefrologia para avaliação do RFG [86]. Esta equação foi derivada da análise de 249 indivíduos adultos hospitalizados e tendo como referência a medida do *clearance* de creatinina em urina de 24 horas [88]. No grupo estudado a idade variou de 18 a 92 anos e a creatinina sérica entre 0,99 a 1,78mg/dl. Entre os participantes do estudo 96 % eram homens e, apesar de não informar quanto à etnia, acredita-se que havia predomínio de caucasianos. Outro estudo posterior em indivíduos negros demonstrou que a fórmula de C-G parece ser mais confiável para estimar o RFG em relação ao *clearance* de creatinina medido em 24 horas [89]. Apesar das limitações da fórmula C-G [90], considerando sua praticidade, ela tem sido aceita para a estimativa do RFG [83, 91].

1.4.2 Avaliação da Albuminúria

A dosagem de albuminúria (AUr) tem sido utilizada para a avaliação da progressão da doença renal, bem como um indicador de risco cardiovascular. Define-se AUr como a perda da proteína albumina na urina. Valores entre 20 a 200 mg/min (30-300 mg/dia) têm sido arbitrariamente categorizados como microalbuminúria (MAU) e, acima destes valores como macroalbuminúria ou proteinúria clínica propriamente dita [92]. No entanto, a análise da excreção da albumina urinária tem sido feita através de métodos e formas de coleta nem sempre padronizados. Além disso, durante a passagem da albumina de capilar glomerular para o espaço de Bowmann, ela pode mudar sua configuração, produzindo moléculas não detectadas uniformemente pelos métodos tradicionais. Acredita-se que a albumina passa através da barreira glomerular em uma quantidade aproximada de 0,1 a 0,6mg/dl (15 a 800 mg/dia) em homens. A maior parte desta albumina é reabsorvida pelas células tubulares proximais, nas quais receptores, particularmente megalina e cubulina, transferem a albumina para o sistema vacuolar lisossomal intracelular [93]. A albumina que segue pelos demais segmentos tubulares praticamente não é reabsorvida e pode ser detectada (de forma variada) por diferentes métodos. De utilização fácil, o uso de fitas reagentes para detecção de proteínas na urina é uma avaliação semiquantitativa e pouco sensível para valores de albuminúria abaixo de 30mg/dL. Com isso, métodos mais sensíveis são indicados, tais como radioimunensaio, nefelometria, imunoturbimetria, ELISA e através da cromatografia líquida de alta performance. Esta última permite mensurar não apenas a albumina imunorreativa, mas também a não-imunorreativa[94]. As definições dos valores de AUr mais utilizados (Anexo 1) dependem da metodologia e da forma de coleta, que são: 1. a razão entre as medidas de albumina e creatinina (RAC) em amostra isolada de urina; 2. a medida da albumina urinária em um volume urinário obtido dentro de um período de tempo definido (ex.: 12 horas noturnas ou diurnas); 3. a medida da albumina na urina colhida em 24 horas, sendo esta última considerada como padrão ouro. Na prática clínica, o uso da RAC em amostra isolada da primeira urina da manhã,

ou mesmo em amostra aleatória, permite corrigir a questão dilucional desta pela determinação da razão da albumina/creatinina da amostra, e têm sido aceita como método confiável para a análise de AUr [83, 95, 96]. Em relação à coleta de 24 horas, a RAC demonstra uma sensibilidade em torno de 77 a 99% e uma especificidade de 80 a 100% [95].

1.5 ASSOCIAÇÃO DO RFG DIMINUÍDO COM O RISCO CARDIOVASCULAR

A diminuição da função renal constatada através do cálculo do RFG estimado (RFG_e) por fórmula tem sido associada não apenas como um dos critérios para definição da DRC, mas como um importante indicador de evento ou morte por causas cardiovasculares. Em 1997 a *National Kidney Foundation*, em uma força tarefa formada por vários nefrologistas e cardiologistas, divulgou seu posicionamento em considerar medidas de intervenção mais rigorosas para prevenção das DCV em pacientes com diminuição do RFG [80]. Esse risco aumentado evidenciava uma maior prevalência dos fatores de risco cardiovasculares em indivíduos nos estágios iniciais da DRC [81, 97]. Uma sub-análise do estudo NHANES II realizado em uma amostra geral da população americana, com 6.534 indivíduos, negros e caucasianos, com idade entre 30 a 74 anos, demonstrou uma taxa de mortalidade relacionada a DCV de 4,1, 8,6 e 20,5 mortes/1000 pessoas-ano entre os participantes com RFG_e (fórmula MDRD) ≥ 90 , 70 a 89 e <70 ml/min/1,73m², respectivamente [98]. Esta associação entre RFG diminuído e DCV se torna mais importante, principalmente, devido às evidências de uma alta prevalência de indivíduos com creatinina sérica alterada. O estudo NHANES III permitiu uma melhor definição desta prevalência [99]. Estima-se que cerca de 5.6 milhões de americanos maiores de 17 anos apresentam níveis elevados de creatinina (maior do que 1,6mg/dL para homens e 1,4mg/dL para mulheres). O mesmo estudo revelou que 70% dos indivíduos com elevação da creatinina apresentavam HAS, sendo que somente 11% apresentam níveis de pressão arterial mantida abaixo de 130/85 mmHg. Posteriormente, analisando o RFG_e de 13.251 participantes do mesmo estudo através das fórmulas MDRD e C-G, evidenciou-se uma prevalência de indivíduos com RFG inferior a

60ml/min/1,73m² de 13% com o uso da primeira fórmula e 14% com a G-C [100]. Já Manjunath *et al*, em uma população de 4.893 indivíduos exclusivamente idosos, encontraram uma prevalência de 55,5% e 23,4 % para um RFG_e (MDRD) entre 60 a 89 e 15 a 59 ml/min/1,73m², respectivamente [101]. Nesse grupo de menor função renal houve maior prevalência de DCV, DM, hipertrofia ventricular esquerda e HAS. Durante o seguimento médio de 4,3 anos esse mesmo grupo teve maior probabilidade de um primeiro evento cardiovascular, bem como sua recorrência, além de maior mortalidade geral. Ainda outro estudo avaliou indivíduos de alto risco para eventos cardiovasculares. Os autores encontraram uma maior associação de eventos não fatais em sujeitos com redução moderada a severa da função renal (RFG < 60ml/min/1,73m²) comparados àqueles com redução leve ou mesmo função renal normal [102]. Após ajuste para outros fatores de risco tradicionais o RFG_e foi independentemente associado com a DCV.

1.6 ASSOCIAÇÃO DA ALBUMINÚRIA COM O RISCO CARDIOVASCULAR

Parving *et al* foram os primeiros a descreverem o papel da AU_r nos pacientes diabéticos como preditor de nefropatia diabética [103]. Posteriormente, vários outros estudos em diabéticos demonstraram essa mesma correlação [104-106], bem como em relação a uma maior mortalidade [107]. Em seguida, a presença de MAU¹ foi relacionada a outros fatores de risco cardiovascular, em pacientes com ou sem DM [108-110]. Sabe-se que a presença de MAU é bastante prevalente na população diabética, podendo chegar a estar presente em 30% a 40% dos pacientes. Já em indivíduos hipertensos, sem DM, a prevalência de MAU pode variar de 7% a 71 % [111, 112]. O estudo NHANES III avaliou 22.244 indivíduos americanos e encontrou uma prevalência 7,8% de MAU na população geral do estudo e 28,8% a 16 % entre os diabéticos e hipertensos, respectivamente [113]. Mesmo isoladamente, AU_r é considerada como um importante indicador de risco CV. Os valores anormais de AU_r, na faixa denominada MAU (Anexo 1), têm sido questionados em estudos que

¹ Para que não reste dúvidas nos conceitos, é oportuno esclarecer que grande parte dos estudos utiliza a terminologia de MAU para a AU_r.

demonstram associação de maior risco CV com valores inferiores ao de 30 mg/24h [114-119]. Ljungman *et al*, analisaram os níveis AUr com relação à ocorrência de eventos cardiovasculares em uma amostra de homens com e sem HAS, com média de idade de 49 anos, não diabéticos e sem evento cardiovascular prévio [120]. Após seguimento de 10 anos, o grupo com maior número de eventos cardiovasculares apresentava maiores níveis de AUr (valor médio de 16,6 mg/24 h versus 9,7 mg/24 h). Da mesma forma, Berton *et al* encontraram em pacientes com IAM maiores níveis de AUr, mesmo após ajuste para idade, pressão arterial, história de angina pectoris prévia, DM, fumo e medicações em uso [121]. Curiosamente, os níveis de AUr no grupo com IAM foram um forte preditor de mortalidade intra-hospitalar. Borch-Johnsen *et al*, em estudo prospectivo com participantes entre 30 a 60 anos, sem história de DM ou DRC, evidenciaram que a AUr foi um preditor independente de doença coronariana, além de significativamente contribuir para o risco associado a outros fatores de risco já estabelecidos [122]. Da mesma forma vários outros estudos têm correlacionado a AUr como um preditor independente para a ocorrência ou mortalidade por um evento cardiovascular [116-118, 123-128].

1.7 DUPLA ASSOCIAÇÃO: RFG DIMINUÍDO E AUr COM O RISCO CARDIOVASCULAR

A relação da presença de AUr associada a valores de RFG alterados tem sido estudada também. Em uma análise multivariada, com a inclusão de fatores de risco cardiovasculares em um subgrupo da população da coorte do *Framingham Offspring Study*, demonstrou-se que os indivíduos com RFG reduzido e com MAU tinham 2 vezes maior risco de morte. Já os sujeitos com RFG reduzido e sem MAU apresentavam um aumento de 70% do risco de morte em relação aos indivíduos sem MAU e sem redução do RFG [85]. Hallan *et al*, em uma ampla coorte, avaliaram a associação de AUr e RFG com mortalidade cardiovascular. A presença de MAU e de um RFG menor do que 75ml/min/1,73m² foi associada a um maior risco de morte [129]. No mesmo estudo, através de um modelo de análise de regressão, o RFG menor do que 45ml/min/1,73m², concomitante com MAU, apresentou a relação mais

significativa com morte por DCV. Recentemente, Astor *et al* analisaram a relação da MAU com o RFG_e (MDRD) em uma amostra da população geral americana [130]. Os autores encontraram uma significativa, porém fraca correlação entre as duas variáveis. No entanto, o RFG_e reduzido ($\leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) e valores de RAC elevados ($>30 \text{ mg/g}$) foram independentemente associados com um aumento da mortalidade por qualquer causa ou por causas cardiovasculares.

1.8 MARCADORES RENAIIS E RISCO CARDIOVASCULAR: MECANISMOS ENVOLVIDOS

1.8.1 *Mecanismos Envolvidos na Relação entre RFG Diminuído e o Risco Cardiovascular*

Os fatores de risco cardiovasculares são mais prevalentes nos pacientes com DRC. Todavia, inúmeros outros mecanismos específicos da doença renal crônica podem estar relacionados com a progressão da doença aterosclerótica, o que explicaria, ao menos em parte, o aumento do risco CV nessa população. Há fatores hemodinâmicos e metabólicos próprios da DRC, tais como presença de proteinúria, volume extracelular aumentado, distúrbios eletrolíticos, anemia e maiores níveis de fatores trombogênicos e de homocisteína [131]. No entanto, outros processos têm sido reconhecidos, entre eles o de maior calcificação vascular em indivíduos com função renal diminuída [132, 133]. Sabe-se que a calcificação envolvida na doença aterosclerótica das camadas média e intimal das artérias está claramente associada a um aumento da morbidade e mortalidade na população com ou sem DRC [134, 135]. Diversos fatores, como o próprio estado urêmico e hiperfosfatemia, estão relacionados na transformação da célula muscular lisa em células típicas da calcificação, como condrócitos ou células *osteoblasto-like* [136]. A anemia da DRC, secundária à deficiência de eritropoetina, é fortemente associada com eventos e mortalidade por causas cardiovasculares [137-139]. Um dos prováveis mecanismos é a maior prevalência de hipertrofia ventricular esquerda e, posteriormente, disfunção ventricular associada nestes indivíduos [139]. Assim,

pode-se afirmar que a associação da redução do RFG com a DCV é multifatorial.

1.8.2 Mecanismos Envolvidos na Relação entre AUr e o Risco Cardiovascular

Apesar das evidências quanto ao papel da AUr como indicador de risco cardiovascular, o exato mecanismo fisiopatológico envolvido nesta associação ainda é limitado. Acredita-se que a presença de valores alterados de AUr esteja associada com uma situação de disfunção endotelial [140, 141]. Segundo Stehouwer *et al* “...a disfunção endotelial generalizada (afetando muitas funções) é considerada agora um transdutor de fatores de risco aterogênico e acredita-se atuar como um importante papel na iniciação e progressão da aterosclerose. Portanto, uma associação de microalbuminúria e disfunção endotelial generalizada, se existir, poderia explicar porque a microalbuminúria fortemente prediz a doença cardiovascular” [142]. Os mesmos autores estudaram a relação entre MAU e dilatação mediada por fluxo na artéria braquial, com o propósito de avaliar uma das funções do endotélio, no caso a síntese de óxido nítrico. O estudo revelou que nos indivíduos com MAU, com ou sem DM, a dilatação da artéria apresentava-se diminuída em relação a aqueles sem a presença de MAU [142]. Alguns investigadores têm relacionado a MAU com um estado inflamatório subclínico, que poderia estar relacionado com a gênese ou acentuação da doença aterosclerótica. Festa *et al* estudaram a relação de dois marcadores de estado inflamatório (PCR e fibrinogênio) com a presença de MAU [143]. Os autores encontraram que ambos os marcadores estão relacionados significativamente com a presença de MAU, mesmo após ajuste para as variáveis demográficas, sexo, tabagismo, DM, HAS ou uso de drogas, que inibiam a enzima conversora da angiotensina. Dziedzic *et al*, em indivíduos com AVC, encontraram uma correlação significativa entre a interleucina 6 e presença de MAU [144]. Apesar disto, não está definido se a associação entre MAU e aterosclerose poderia refletir um fator etiológico comum, uma vez que ambos associam-se com muitos fatores de risco para DCV, tais como idade avançada, sexo masculino, HAS, DM, fumo, obesidade e dislipidemia [7].

Outra teoria plausível seria a associação entre MAU e anormalidades do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), tendo com base a hipótese de Steno [145]. Segundo ela, a AuR refletiria uma disfunção endotelial difusa provocada pela ativação do SRAA, com ações da angiotensina II via receptores do tipo 1. Isso ocorreria através da indução da síntese e da liberação de interleucina 6, do aumento da geração de espécies de oxigênio reativo, da indução de receptores para oxidação de lipoproteínas de baixa densidade e da indução de moléculas de adesão [146-148]. A plausibilidade dessa hipótese seria justificada pela resposta clínica favorável de redução da MAU e diminuição no risco de progressão para DRC e do risco CV observados com o uso dos inibidores do SRAA [119, 149].

1.9 MARCADORES RENAIIS E AVC

1.9.1 Associação entre RFG Diminuído e o AVC

Poucos estudos têm avaliado o papel da função renal em pacientes com AVC, tanto na prevenção primária como na secundária. Em uma população de indivíduos com doença arterial coronariana prévia, a ocorrência de um primeiro evento de AVC I ou de um acidente vascular isquêmico transitório (AIT) foi acompanhada por cerca de 8 anos. Um quarto dos pacientes apresentavam valores de RFGe $\leq 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (G-C e MDRD). Após ajuste para outros fatores de risco, indivíduos com valores de RFGe $\leq 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ apresentaram uma razão de chance em torno de 1,5 vezes para ocorrência de AVC, independente do método utilizado para avaliar o RFGe [150]. Da mesma forma, uma coorte com mais de 90 mil participantes de comunidades Japonesas evidenciou um risco relativo ajustado para mortalidade por AVC de 1,85 entre os indivíduos com RFGe (MDRD) $< 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ em relação aqueles com $\geq 100\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ [151]. No entanto, outro estudo de coorte populacional não encontrou uma correlação entre o RFGe (C-G) reduzido com a ocorrência de AVC I, mas uma significativa razão de chance para a ocorrência de um AVC hemorrágico (AVC H). Além disso, entre o menor e o maior quartil do RFGe houve uma correlação positiva para o risco de AVC H

[152]. Ainda, em um estudo observacional realizado em uma área rural do Japão, evidenciou-se uma significativa relação entre a função renal e o risco para o primeiro episódio de AVC durante aproximadamente 8 anos de seguimento. Os autores encontraram um *relative hazard* para o primeiro AVC de 1,9 vezes em indivíduos com um RFG_e entre 40 a 70 ml/min e de 3,1 vezes para indivíduos com RFG_e <40 ml/min (G-C) [153]. Já em pacientes que já tiveram um episódio de AVC, um estudo de coorte com 2.042 pacientes com AVC com menos 48 horas do início dos sintomas, foram seguidos durante sete anos para avaliação da mortalidade geral e sua relação com o RFG_e (C-G). Pacientes com RFG_e com valores ≥ 51 ml/min apresentaram um maior sobrevida, mesmo após ajuste para outros fatores de risco [154]. Fabjan *et al* demonstraram que o RFG_e (MDRD) reduzido foi independentemente relacionado à mortalidade intra-hospitalar após AVC I em vários modelos multivariados analisados [155]. Outro estudo de coorte, baseado em uma população com 1350 pacientes internados com AVC, o RFG_e (MDRD) ≤ 60 ml/min/1,73m², presente em 28% da amostra, foi um indicador independente para a mortalidade ou qualquer novo evento cardiovascular em 10 anos em um modelo multivariado de regressão de Cox [156].

1.9.2 Associação entre AUr e o AVC

Um pequeno número de estudos analisou a AUr em relação aos eventos cerebrovasculares, em particular o aspecto da predição de risco após um AVC. Guerrero-Romero *et al* foram os primeiros a analisar o papel da proteinúria em pacientes diabéticos e a sua relação com o AVC. Na análise multivariada a presença de MAU (20-200µg/min) revelou ser um indicador de risco independente para AVC [157]. Um estudo coorte com 23.630 indivíduos, com idade entre 40 a 79 anos, analisou a relação de níveis de AUr e a incidência de AVC [158]. A taxa de incidência de AVC ajustada conforme a idade apresentou uma correlação positiva de acordo com os níveis de AUr. Tanto valores para MAU quanto para macroalbuminúria foram independentemente associados com incidência de AVC [158]. Já em relação ao seu papel no seguimento após o evento cerebrovascular, Stowik *et al* analisaram a prevalência de MAU em

indivíduos sem DM e com AVC I (identificados com menos 24 horas do início dos sintomas) [159]. A MAU foi encontrada em 46,7% dos pacientes com AVC. Na análise de regressão logística, a MAU foi um preditor independente de mortalidade em 1 ano após AVC. Da mesma forma, Szczudlik *et al* encontraram 46,7% de MAU em sujeitos com primeiro episódio AVC I, sem DM ou DRC, sendo que nestes pacientes a MAU correlacionou-se com escores mais severos de disfuncionalidade medidos através de escalas neurológicas e foi um preditor independente para mortalidade em 1 ano [160].

Desta forma, considerando-se o alto impacto das doenças cerebrovasculares em todo o mundo, bem como, o elevado risco de recidiva ou morte nos primeiros meses após um primeiro evento não explicados pela estratificação de risco tradicional, justifica-se o estudo de novos indicadores para predição de risco após AVC. Sendo assim, uma vez que a diminuição do RFG e os níveis de AUr estão relacionados à ocorrência de eventos cardiovasculares de uma maneira geral e com seu prognóstico, esses marcadores renais poderiam melhorar a estratificação de risco cardiovascular após AVC. A hipótese apresentada no presente estudo é de que a diminuição do RFG e os níveis de AUr estariam relacionados a um risco aumentado para a recorrência ou morte após o primeiro AVC.

2 OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo principal avaliar a associação do ritmo de filtração glomerular estimado por fórmula e os valores de albuminúria com um desfecho composto por mortalidade ou recorrência após um primeiro AVC ou acidente isquêmico transitório (AIT).

3 DESENVOLVIMENTO

A população do presente estudo se originou da coorte JOINVASC (2005-2007). O estudo JOINVASC apresenta um delineamento longitudinal, observacional e baseado em uma população. O objetivo principal deste estudo é avaliar a hipótese de um aumento nas taxas de incidência, mortalidade e letalidade em primeiro AVC no ano de 1995 em relação ao período de primeiro de janeiro de 2005 a trinta e um de dezembro de 2006, em Joinville, Santa Catarina. Além disso, buscou-se estabelecer a prevalência dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, a prevalência do uso de medicações pré-mórbidas e o estado funcional até seis meses após a alta hospitalar em pacientes com primeiro evento de AVC. A coorte foi idealizada pelo pesquisador e neurologista Norberto Luiz Cabral, cujos resultados foram apresentados em sua defesa de tese para obtenção do título de doutor junto à faculdade de medicina da Universidade de São Paulo [161]. No entanto, a inclusão de pacientes se manteve até o final de dezembro de 2007. A metodologia utilizada nesta coorte tem sido proposta por Sudlow e Warlow [12] para estudos de base populacional em AVC e baseada no programa *stepwise*, proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) [162]. Caracteriza-se por dividir a metodologia em três módulos progressivos de coleta de dados. Desta forma, no primeiro módulo são registrados todos os casos hospitalares; no segundo são registrados os eventos fatais na comunidade, por meio de atestados de óbito e autópsias, verbais ou tradicionais e, no terceiro módulo, são registrados os eventos não fatais ocorridos fora das unidades hospitalares. As áreas de inclusão de pacientes da coorte abrangeram todas aquelas de conhecido acesso de pacientes com suspeita de AVC: consultórios privados, cinquenta e seis ambulatórios públicos distribuídos em toda a cidade, quatro hospitais gerais e um hospital de apoio. Além disso, todos os prontos atendimentos de urgência e emergência da cidade, tanto públicos como privados, foram monitorados. Todos os hospitais participantes, exceto o de apoio, possuíam tomografia computadorizada 24 horas e escala de sobreaviso

médico para atendimento contínuo em neurologia clínica. Destaca-se o hospital municipal São José (HMSJ), sendo uma instituição pública e de referência em casos de AVC em toda a região norte de Santa Catarina. O mesmo possui serviço de residência médica em clínica, cirurgia e neurologia. Também conta com uma unidade específica para internação e atendimento multidisciplinar em vítimas de AVC. A coorte contava com uma sala de apoio dentro do HMSJ, uma enfermeira instruída sobre AVC e treinada para a coleta de dados epidemiológicos, um computador e um programa de armazenamento de dados. Foi realizado o monitoramento dos casos fatais através do controle mensal de todos os atestados de óbito (AO) obtidos junto à Secretaria Municipal de Saúde da cidade de Joinville. Foram selecionados todos os AO que continham os códigos da classificação internacional de doenças (CID 10), relacionados com AVC (I61 a I69), ataque isquêmico transitório (G45), ou qualquer outra descrição relacionada com doença cerebrovascular, bem como os óbitos por causa desconhecida (R99). O prontuário do indivíduo com AO que não tivesse sido incluso no primeiro módulo foi analisado retrospectivamente através dos dados de prontuário médico e após discussão com neurologista pesquisador foi excluído ou incluído na coorte, com base nos critérios predefinidos.

Este estudo utilizou-se da estrutura acima e foi aprovado pelo comitê de ética do núcleo de pesquisas do HMSJ. Os demais hospitais envolvidos acataram o mesmo parecer do comitê mencionado. Foi realizada a coleta de dados e amostras de urina em três dos principais hospitais pertencentes à coorte original.

Todas as amostras coletadas foram congeladas e armazenadas inicialmente em um dos hospitais. Posteriormente, após admissão deste como projeto de pesquisada no programa de pós-graduação em ciências da saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), foram armazenadas em *freezer* da própria universidade. Durante o processo de reorganização e fracionamento das amostras pela bioquímica e aluna de doutorado da PUC-PR, Aline Hauser, percebeu-se que parte das amostras estava inadequadamente identificada ou com volume de amostra insuficiente para análise. Desta forma, apesar da definição em conjunto com os laboratórios clínicos de cada hospital participante quanto ao método de coleta e armazenamento, houve perda de

amostras na fase de coleta. Em função disso, a possibilidade de análise concomitante de marcadores de inflamação no soro disponível das coletas de sangue realizadas de rotina na chegada dos pacientes, como foi previsto no projeto inicial, ficou comprometida. Considerando que tanto a marcadores de inflamação quanto AUr poderiam corresponder a um mesmo mecanismo de base fisopatológica, foi analisado apenas o marcador renal. Buscou-se, junto a agências de fomento em pesquisa, o apoio logístico e operacional para dosagem das amostras biológicas congeladas. Através de contrato firmado com a empresa Diagnóstico da America (DASA), as análises de RAC (urina) foram realizadas no laboratório Frischmann Aisengart, localizado na cidade de São José dos Pinhais, Paraná. Os resultados das análises e achados da coorte foram analisados em conjunto com a professora em estatística do programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da PUC-PR, Márcia Olandoski, e discutidos amplamente com todos os autores do estudo sob supervisão do orientador.

4 ARTIGO

nephron
Clinical
Practice

Original Paper

Nephron Clin Pract 2011;117:c246–c252
DOI: [10.1159/000320342](https://doi.org/10.1159/000320342)

Received: February 8, 2010
Accepted: May 26, 2010
Published online: August 31, 2010

Association between Albuminuria, Glomerular Filtration Rate and Mortality or Recurrence in Stroke Patients

H.N. Lima^{a,b} N.L. Cabral^a A.R.R. Gonçalves^a A. Hauser^b R. Pecoits-Filho^b

^aDepartment of Medicine, Universidade da Região de Joinville, Joinville, and ^bCenter for Health and Biological Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Paraná, Brazil

Key Words

Albuminuria · Glomerular filtration rate · Stroke · Risk factors

mg/g is independently associated with death or recurrence after stroke. Further studies should consider the AUR as a predictor for a worse prognosis in these patients.

Copyright © 2010 S. Karger AG, Basel

Abstract

Background/Aims: In an attempt to find new predictors of stroke prognosis, we evaluated the association of albuminuria (AUR) and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) with the recurrence of stroke and mortality. **Methods:** We evaluated and followed for at least 7 months patients with first-ever stroke or transient ischemic attack admitted to a prospective cohort from March 2005 to December 2007. We analyzed traditional CV risk factors, albumin-to-creatinine ratio and eGFR (ml/min/1.73 m²) as predictors of mortality or recurrence. **Results:** From a total of 185 patients included [57% (104/185) men, 64 ± 13 years], 38 patients suffered from a recurrent stroke or died, with a mean follow-up of 25.1 ± 8.7 months. AUR (≥ 30 mg/g) was found in 50.2% (93/185), and 38.9% (72/185) presented an eGFR < 60. In univariate analysis, age > 65 years, eGFR ≤ 50, atrial fibrillation (AF), no alcohol intake and AUR > 17 mg/g were associated with the composite endpoint. In a multivariate analysis, AF and AUR > 17 mg/g were independent predictors of the composite endpoints, but eGFR ≤ 50 was not. **Conclusion:** The presence of AUR > 17

Introduction

Stroke is the third largest cause of death in developed countries and the main cause of physical incapacity in subjects over 60 years of age [1]. Despite the reduction in case-fatality rate over the last decades, the number of hospital admissions for stroke has increased, most likely reflecting the continuous increase of the incidence due to the population aging [2]. Moreover, there is a high prevalence of recurrence or death after a first-ever stroke [3]. Age, glucose level upon admission and neurological scores have been identified previously as independent predictors for mortality after the first-ever stroke [4].

Particularly important is the identification of risk factors in the subgroup of patients experiencing a first-ever stroke since a significant number of patients will only start their treatment after the event. However, considering that the traditional risk factors do not fully explain the poor early prognosis after an episode of stroke [5],

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2010 S. Karger AG, Basel
1660-2110/11/1173-0246\$38.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/nec

Roberto Pecoits-Filho, MD, PhD
Center for Health and Biological Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Rua Imaculada Conceição, 1155
Curitiba, PR 80215-901 (Brazil)
Tel./Fax +55 41 3271 1657, E-Mail r.pecoits@pucpr.br

there is room for the identification of new predictors of risk in this patient population. These new markers may lead to a better understanding of disease mechanisms, development of specific treatment strategies and generate improvement in secondary prevention in stroke [6].

Chronic kidney disease, defined by a decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR) using formulas combined with the identification of albumin in the urine, multiplies the risk of cardiovascular (CV) disease [7]. Accordingly, a decrease in eGFR and the presence of albuminuria (AUr) have been associated with high risk for an episode of stroke in the future [8–10]. In addition, it has been demonstrated that there is an association between the decrease in eGFR with the increase in the mortality rate in stroke patients [11]. Also, a lower long-term survival after a stroke was reported in patients with renal deficit in comparison to patients with normal renal function [12–14]. The evidence of the impact of the presence of AUr on mortality and recurrence after a first-ever episode of stroke is scarce and based on retrospective or case-control studies [15–18].

We hypothesize that decreased renal function and the presence of albumin in urine are associated with a worse prognosis in patients with stroke, independent from the presence of traditional risk factors. Therefore, the objective of the present study was to evaluate the value of eGFR and AUr in predicting a combined endpoint, namely mortality or recurrence of stroke, in patients with first-ever stroke.

Materials and Methods

Study Population

Patients from the JOINVASC cohort were included in this study. This cohort study was described in detail elsewhere [19]. Briefly, the JOINVASC is a population-based study designed to identify trends regarding stroke patients in the city of Joinville [19]. Joinville is a city located in the south of Brazil and is characterized by a population of German descent and industrial activities. The demographic census of the year 2000 identified 429,604 inhabitants in the city and the population projection for the year 2005 was 487,047 inhabitants [20]. The methodology used in this cohort was proposed by Sudlow and Warlow [21] and the stroke-steps modular program that has been recommended by the World Health Organization (WHO) [22]. The institution's ethics committee approved the study and we obtained written informed consent from all participants or their legal representatives.

The inclusion criteria were patients living in Joinville with diagnosis of a first-ever ischemic or hemorrhagic stroke, with or without previous diagnosis of transient ischemic attack (TIA), and first episode of TIA. The exclusion criteria were hospital admission after 72 h from the beginning of symptoms, patients without a urine sample available or collected after 72 h of admis-

sion, no data available to calculate eGFR (no weight record or serum creatinine measured), diagnosis of nonatherosclerotic types of stroke (subdural, epidural or intracerebral hemorrhage secondary to arteriovenous malformation or tumors), diagnosis of subarachnoid hemorrhage and clinical conditions that could be associated with altered levels of AUr (history of fever during the 3 days prior to the beginning of the symptoms, infections during treatment or antibiotic use).

A neurologist confirmed the stroke diagnosis through clinical criteria and radiologic images. Subsequently, during the admission a trained study nurse collected information regarding comorbidity, other pre-existing risk factors, current medication, anthropometry, and sociodemographic data. Systemic arterial hypertension, dyslipidemia, ischemic heart disease, diabetes and other CV risk factors were defined through self report of previous diagnosis performed by a physician, independent of current or past treatment. Race, weight and height were self-reported; however, when either of the latter two was unknown, the nurse on staff took the appropriate measurements. At the moment of hospital admission, the values of systolic and diastolic blood pressure were registered.

Stroke was defined by the presence of signs of sudden focal or global cerebral dysfunction that lasted more than 24 h with no apparent nonvascular cause [23]. TIA was defined by a sudden acute loss of cerebral or ocular function with symptoms lasting for less than 24 h [24]. Moreover, the diagnosis of stroke type or TIA was confirmed by compatible findings obtained from computerized tomography or magnetic nuclear resonance within 24–48 h after admission [25].

Follow-up of the patient population was carried out by active phone contact at 1, 3, 6, 9 and 12 months after discharge. After the first year, phone contact was performed every 6 months. Furthermore, all death certificates issued by the county department of health were verified monthly.

Laboratory Methods and eGFR Calculation

Complete blood cell count, erythrocyte sedimentation rate, creatinine, total cholesterol, LDL and HDL subfractions, triglycerides, glucose, electrolytes and uric acid were measured at hospital admission. At the same time, electrocardiogram and thorax X-ray were performed. Patients included in the study provided a random morning spot urine sample, which was frozen at -20°C until albumin (immunonephelometry method) and creatinine (automated method, Architect CI-8200; Abbott Diagnostics) were measured. The urine sample was collected within 72 h after admission. We collected the urine samples in the patients without voiding control by urinary catheterization in the morning. The albuminuria-to-creatininuria ratio (ACR) was expressed in milligrams of albumin per gram of creatinine (mg/g) [26–28]. The Cockcroft-Gault formula was used to estimate the GFR [28], which was adjusted for 1.73 m^2 of body surface area [29].

Statistical Analysis

The categorical variables were presented as percentages and the numerical variables by mean, median and standard deviation. The primary composite endpoint was the combination of recurrent stroke and/or death from all causes. Previous CV disease diagnosis was defined as the presence of myocardial infarction, pectoris angina or TIA. To establish the best cutoff points for AUr, age and eGFR values, we utilized receiver operating control

(ROC) curves. Kaplan-Meier estimates of survival for the major risk variables were analyzed by the log-rank test in the univariate analyses. Variables associated with significant risk ($p < 0.20$) in the univariate analysis were included in a multivariate Cox regression model. We used the SPSS 17.0 software to analyze the data.

Results

Cohort Characteristics

In the period from March 2005 to December 2007, 426 individuals were admitted with first-ever stroke and TIA, and included in the study. Among these patients, 4 presented an admission time of more than 72 h from symptom onset. After excluding 58 cases with subarachnoid hemorrhage, 5 without serum creatinine measured, 81 with samples inadequate for assay and 93 without samples collected, we obtained a final sample of 185 patients. Baseline characteristics of the study population are presented in table 1. The mean hospitalization time was 11.5 days. The most prevalent CV risks found were hypertension and tobacco use, the latter defined as current or ex-smoker. The three most common antihypertensives reported among the patients with hypertension were ACEI (64.7%), diuretics (36.8%) and β -blockers (16.5%).

Regarding evaluation of renal function, the mean serum creatinine was 1.1 ± 0.7 mg/dl and the eGFR was 70 ± 2 ml/min. Thirty-nine percent (72/185) of the individuals presented eGFR <60 ml/min/1.73 m². The mean AUr levels were 31 mg/g (ranging from 0.02–1,639 mg/g). AUr above 30 mg/g was present in 50.3% of patients. The ROC analysis defined the cutoff values of 50 ml/min for eGFR and 17 mg/g for AUr.

During a mean follow-up period of 25.1 ± 8.7 months, 7% (13/185) of the patients had a recurrent stroke and 13.5% (25/185) died. After first-ever stroke, the mean \pm SD time to recurrent stroke was 4.6 ± 6 months and 5.7 ± 8 months to death. Thirty-eight (20.5%) composite endpoints occurred during the study follow-up.

Univariate Analysis

The results of the univariate analysis of the main variables associated with the composite endpoint did not present significant differences regarding gender, ethnicity, body mass index, stroke type, smoking status, presence of hypertension or diabetes, previous CV disease, or dyslipidemia. However, individuals with age >65 years ($p < 0.001$), no alcohol intake ($p = 0.004$) and atrial fibrillation (AF; $p < 0.001$) upon admission were associated with the occurrence of the outcome studied. The AUr val-

Table 1. Baseline characteristics of the study population (n = 185)

Males, %	56
Age, years (mean \pm SD)	65 \pm 14
Body mass index (mean \pm SD)	26 \pm 5
Race (%)	
White	94
Black	3
Mulatto	2
Blood pressure, mm Hg (mean \pm SD)	
Systolic	155 \pm 31
Diastolic	93 \pm 16
Type of stroke, %	
Ischemic	74
Transient ischemic attack	17
Hemorrhagic	8.1
NIHSS stroke severity criteria (mean \pm SD)	5 \pm 5
Stroke risk factors, %	
Hypertension	75
Diabetes mellitus	24
Previous myocardial infarction	13
Angina	20
Previous TIA	19
Dyslipidemia	27
Smoking	55
Atrial fibrillation	8
Alcohol intake	33
Biochemical variables	
ESR, mm/h (mean \pm SD)	21 \pm 20
Glucose, mmol/l (mean \pm SD)	7.4 \pm 3
Total cholesterol, mmol/l (mean \pm SD)	5.1 \pm 1.3
LDL, mmol/l (mean \pm SD)	3.2 \pm 1.0
HDL, mmol/l (mean \pm SD)	1.1 \pm 0.3
Triglycerides, mmol/l (mean \pm SD)	1.7 \pm 1.0
Uric acid, μ mol/l (mean \pm SD)	339.1 \pm 113

ESR = Erythrocyte sedimentation rate; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale [values from 0 (best score) to 36 (worst score)].

ues higher than 17 mg/g ($p = 0.011$) and eGFR ≤ 50 ml/min/1.73 m² ($p < 0.001$) also presented an association with a composite endpoint (fig. 1, 2). Similarly, the presence of AUr >17 mg/g was not associated with a decrease in eGFR (Fisher's test, $p = 0.10$).

Multivariate Analysis

All the variables with a significant impact ($p < 0.20$) in the univariate analysis were considered for the multivariate analysis (table 2). In the Cox regression model, the presence of AF upon admission and AUr >17 mg/g were independently associated with the composite endpoint, namely recurrence or death after the first-ever stroke. In

Fig. 1. Kaplan-Meier curves divided according to albuminuria (AUr, mg/g).

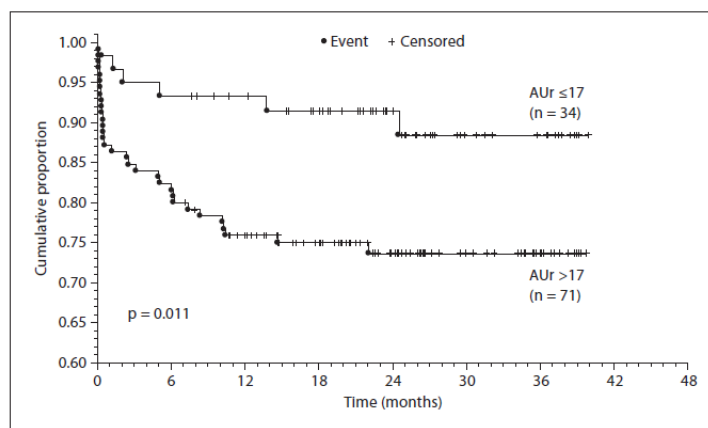
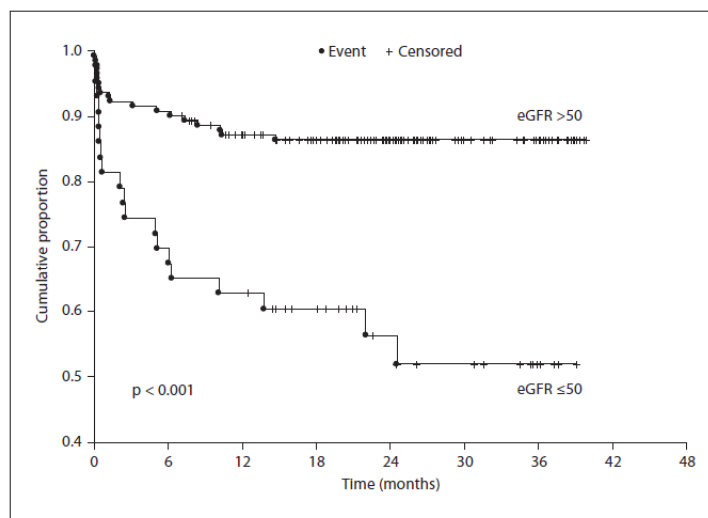


Fig. 2. Kaplan-Meier curves according to eGFR (ml/min/1.73 m²).



relation to age, gender, alcohol intake, diabetes and eGFR variables, there was no independent association to the composite endpoint.

Discussion

The association of the markers of renal dysfunction with stroke has not been well established [14, 30]. In this cohort study, we analyzed the influence of the GFR and AUr on the recurrence or death in patients after first-

ever stroke. Significant alterations in these markers were observed in patients with first-ever stroke, which was associated with the worse short-term poor prognosis.

Initially, not all of the classic risk factors identified as predictors of poor outcome in previous primary prevention studies were confirmed in the present study [4]. In general, traditional CV risk factors have been consistently associated with recurrence and mortality after a stroke only after the first year of follow-up [5]. Advanced age was associated with poor prognosis in the univariate analysis, but other known CV risk factors such as hypertension,

Table 2. Univariate and multivariate of predictors of composite endpoints

Variable	HR	95% CI	p value* (uni- variate)	p value** (multi- variate)
Age, >65 years	2.05	0.84–5.02	<0.001	0.115
Gender, male	1.13	0.56–2.28	0.168	0.724
Diabetes	1.63	0.84–3.17	0.073	0.150
Alcohol intake	0.45	0.16–1.28	0.004	0.136
eGFR, ≤ 50 ml/min/1.73 m ²	1.82	0.87–3.82	<0.001	0.115
AF	2.88	1.39–5.95	<0.001	0.004
AUr, >17 mg/g	2.55	1.05–6.17	0.011	0.038

* Log-rank test, $p < 0.05$. ** Cox regression model, Wald test, $p < 0.05$. AUr measured by albuminuria-to-creatinuria ratio. AF = Atrial fibrillation.

smoking, diabetes and dyslipidemia, despite their high prevalence, were not associated with the outcome in our study.

On the other hand, AF was clearly associated with occurrence of the composite endpoint. Tsagalis et al. [13] also reported an association of AF with new CV events or death after stroke. A surprising finding of the present study was that alcohol consumption presented a protective effect in the univariate analysis, contrary to previous observations [31, 32], although no quantification of the intake was assessed in the present cohort. Indeed, some studies have demonstrated a J-shape association between alcohol intake and ischemic stroke with a protective effect linked to light-to-moderate intake [33, 34]. Part of this protective effect could be related to an increase in HDL cholesterol and decrease of some thrombotic factors related to moderate alcohol consumption [35, 36]. Our findings need to be confirmed in future studies.

An emerging risk factor for CV disease, including coronary artery disease and stroke, is decreased renal function, which could be estimated by the eGFR [12, 37], which was confirmed in the univariate analysis of our data. Interestingly, the cutoff point of eGFR as a predictor of stroke recurrence or death was similar to the threshold established for the definition of chronic kidney disease (<60 ml/min/1.73 m²) [28]. This observed value correlates closely with other studies that have analyzed the cutoff point in which renal dysfunction impacts on CV risk [38, 39]. MacWalter et al. [12], in a cohort study on stroke patients admitted to a Scottish hospital, found a mean eGFR of 54 ml/min. In the same study, the individuals

with eGFR higher than 51 ml/min presented a better long-term outcome even after adjustment for other confounding factors. In another similar study, eGFR <60 ml/min was found in approximately 44% of the patients with stroke, and this decrease in renal function was associated with an increase of in-hospital mortality [11]. Similarly, a large cohort study of patients with ischemic stroke found an eGFR <60 ml/min in 28.1% of the subjects [13]. Yet, another study found that a probability of 67.4 (95% CI: 56.2–78.6) for patients with eGFR between 30–60 ml/min/1.73 m² presented a new event or death from CV after the first episode [13]. However, in the present study, although the eGFR ≤ 50 ml/min was strongly related to patient outcome in the univariate analysis, significance was not achieved in the multivariate analysis. It is likely that the small sample size, the short time of observation and the fact of intervention measures were taken after the first-ever stroke could be associated with these findings.

In addition, the presence of proteinuria has been associated with a high risk of CV disease in both the diabetic and nondiabetic population [16, 40]. However, there is limited information regarding its role in stroke patients [41]. First, a high prevalence of AUr was observed in our population. Second, our results demonstrated a strong and independent association of AUr levels with respect to the proposed endpoint, even below predefined microalbuminuria levels. Indeed, previous studies have described the association between AUr and the occurrence of the CV events or death in different population groups [9, 10, 42].

We believe that AUr could be considered a marker of endothelial dysfunction or actually, it could be a potential marker of more severe atherosclerotic status during a CV event. Several studies have suggested that there is a close association between CV events and the presence of AUr [9, 27, 42]. The exact mechanism is not so clear, although Deckert et al. [43] found an increased permeability of albumin by the endothelium through the measurement of the transcapillary escape rate of labeled albumin and fibrinogen (an endothelial dysfunction marker) in diabetic patients with more significant AUr excretion in relation to the control group. Moreover, the excessive leakage of albumin by the glomerulus may be related to the endothelial glycocalyx, since it is one of the major reasons for the AUr glomerular loss and electric charge selectivity [44, 45]. Therefore, the nature of the link between AUr and CV disease can involve a common pathway, initially involving an endothelial dysfunction where the AUr could be a renal marker of the progressive atherosclerosis.

Another important observation emerging from our study is the cutoff point defined by the ROC curve, which

was very similar to the new AUr values described for CV risk [46–48]. Finally, the presence of AUr was not associated with decreased eGFR, which reinforces the fact that AUr may represent a marker of systemic endothelial injury, and not solely a marker of renal injury [49].

The present study presents some limitations. First, in contrast to the original JOINVASC cohort, the study was not population-based since it represents a subset of the original study population. Secondly, there was a large number of patients lost to follow-up due to limitations of each hospital involved and the lack of specific laboratories used to store samples. However, the similarities between the population analyzed and the overall cohort point to a lack in selection bias. Our sample presented a similar (data not shown) distribution to those found in the original cohort with respect to sex, age, traditional CV risk factors and stroke type. Yet, regarding to the study population, the Brazilian population is characteristically heterogeneous and despite the fact that Joinville is a city with a large number of German descendants, it keeps some similarity with other populous Brazilian cities.

Genetic studies have shown that Brazil has a significant mix in races, with interethnic crosses between people from Europe, Asia and Africa with different traits among the regions [50]. Even considering this mixed Brazilian population and that the cohort race characterization was based on self-report by the patients, the exact white race percentage could have been overestimated; we believe that the results can be generalized for other cities where there is that mixed race trait. Secondly, despite that the Cockcroft-Gault equation tends to overestimate GFR and presents an inverse correlation with age [51], this formula has been the most common equation to estimate the GFR among Brazilian nephrologists and is recommend-

ed by the guidelines of the Brazilian Society of Nephrology. Thirdly, although the measurement of the AUr level by ACR has demonstrated a reliable correlation with the 24-hour urine collection [26, 28], in the present study the analyses were based on a single collection. However, the AUr levels can present some variability associated to muscular mass, day-to-day variability and urinary volume, the last one adjusted by the ratio of albumin-to-creatinine [52]. In patients followed after myocardium infarct, there was a variability of AUr excretion on the first week after the acute event [53]. In our study, we were not able to measure the AUr levels variability during the acute phase or even after the period of the acute event. Moreover, the AUr cutoff point was established in a single sample. Further studies are necessary to evaluate if there is also a variability of the AUr levels in patients after stroke. Finally, the results are based on a short-term follow-up. Despite these limitations, our study has raised some new issues and has addressed the already established CV risk factors for stroke.

In conclusion, the presence of AUr >17 mg/g, below the normal range, but not reduced eGFR, demonstrated a strong and independent relationship with death or any new stroke after the first-ever stroke. The AUr could be considered a nontraditional risk predictor for a worse prognosis in these patients. The hypothesis that antiproteinuric strategies may reduce stroke complications needs to be tested in future studies.

Acknowledgment

Albumin-to-creatinine ratio measurement was supported by Diagnósticos da América (DASA).

References

- ▶ 1 Bonita R, Mendis S, Truelsen T: The global stroke initiative. *Lancet Neurol* 2004;3:392–393.
- 2 Fang J, Alderman MH: Trend of Stroke Hospitalization, United States, 1988–1997. *Stroke* 2001;32:2221–2226.
- ▶ 3 Kolominsky-Rabas P, Sarti C, Heuschmann P, et al: A prospective community-based study of stroke in Germany – The Erlangen Stroke Project (ESPro). *Stroke* 1998;29:2501–2506.
- ▶ 4 Weimar C, Ziegler A, Inke R, Diener H: Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol* 2002;249: 888–895.
- ▶ 5 Hankey G, Jamrozik K, Broadhurst R, et al: Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2000;31:2080–2086.
- ▶ 6 Mouradian M, Majumdar S, Senthilvelan A, Khan K, Shuaib A: How well are hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and smoking managed after a stroke or transient ischemic attack? *Stroke* 2002;33:1656–1659.
- ▶ 7 Keith D, Nichols G, Guillion C, Brown J, Smith D: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659–663.
- 8 Shulman N, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA: Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989; 13(Suppl 5):180–190.
- ▶ 9 Gerstein H, Mann J, Yi QL: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure and diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421–426.

- ▶ 10 Ibsen H, Wachtell K, Olsen M, et al: Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Life study. *Kidney Int Suppl* 2004;692:S56–S58.
- ▶ 11 Hojs Fabjan T, Hojs R, Tetekovic E, Balon P: Ischaemic stroke – impact of renal dysfunction on in-hospital mortality. *Eur J Neurol* 2007;14:1351–1356.
- ▶ 12 MacWalter R, Wong S, Wong K, et al: Does renal dysfunction predict mortality after acute stroke? A 7-years follow-up study. *Stroke* 2002;33:1630–1635.
- ▶ 13 Tsagalis G, Akrivos T, Alevizaki M, et al: Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:194–200.
- ▶ 14 Mostofsky E, Wellenius G, Noheria A, et al: Renal function predicts survival in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:88–94.
- ▶ 15 Beamer N, Coull B, Clark W, Wynn M: Microalbuminuria in ischemic stroke. *Arch Neurol* 1999;56:699–702.
- ▶ 16 Oybiagele B: Impairment in glomerular filtration rate or glomerular filtration barrier and occurrence of stroke. *Arch Neurol* 2008;65:934–938.
- ▶ 17 Slowik A, Turaj W, Iskra T, Strojnk J: Microalbuminuria in nondiabetic patients with acute ischemic stroke: prevalence, clinical correlates, and prognostic significance. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:15–21.
- ▶ 18 Ani C, Oviagele B: Relation of baseline presence and severity of renal disease to long-term mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci* 2010;288:123–128.
- ▶ 19 Cabral N, Gonçalves A, Longo A, et al: Trends in stroke incidence, mortality and case-fatality rates in Joinville, Brazil: 1995–2006. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:749–754.
- 20 Estimativas populacionais para os municípios brasileiros em 01/07/2005. 2007. www.ibge.gov.br/cidadesat/default.php (accessed November 1, 2005).
- ▶ 21 Sudlow C, Warlow C: Comparing stroke in incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke* 1996;27:550–558.
- 22 The WHO Stepwise Approach to Stroke Surveillance. Overview and Manual (version 2.0), Noncommunicable Diseases and Mental Health. World Health Organization. <http://www.who.int/chp/steps/stroke/manual/en/index.html> (accessed June 20, 2008).
- ▶ 23 Aho K, Harmsem P, Hatano S, Masquardsen J, Smirnov V, Strasser T: Cerebrovascular diseases in the community: results of a WHO collaborative study *Bull World Health Organ* 1980;58:113–130.
- ▶ 24 Hankey G, Warlow C: *Transient Ischemic Attack of the Brain and Eye*. London, WB Saunders, 1994.
- ▶ 25 Bamford P, Sandercock M, Dennis J, Burn C, Warlow C: Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521–1526.
- ▶ 26 Hutchison AS, MacCuish AC: Albumin excretion rate, albumin concentration, and albumin/creatinine ratio compared for screening diabetics for slight albuminuria. *Clinical Chemistry* 1988;34:2019–2021.
- ▶ 27 Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schorll M, Jensen JS: Urinary albumin excretion – an independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1992–1997.
- ▶ 28 Levey AS, Coresh J, Balk E, et al: National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–147.
- ▶ 29 DuBois D, DuBois E: A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;17:863–871.
- ▶ 30 Bos M, Koudstaal P, Hofman A, Breteler M: Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke. The Rotterdam study. *Stroke* 2007;38:3127–3132.
- ▶ 31 Gill J, Zezulka A, Shipley M, Gill S, Beevers D: Stroke and alcohol consumption. *N Eng J Med* 1986;315:1041–1046.
- ▶ 32 Wannamethee S, Shaper A: Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996;27:1033–1039.
- ▶ 33 Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, et al: The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 1999;281:53–60.
- ▶ 34 Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J: Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579–588.
- ▶ 35 Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, et al: High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe study. *Stroke* 2003;34:863–868.
- ▶ 36 Pellegrini N, Pareti FI, Stabile F, Brusamolino A, Simonetti P: Effects of moderate consumption of red wine on platelet aggregation and haemostatic variables in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:209–213.
- ▶ 37 Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton P: Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:745–753.
- ▶ 38 Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D: Renal dysfunction and risk of ischemic stroke or TIA in patients with cardiovascular disease. *Neurology* 2006;67:224–228.
- ▶ 39 Foster MH, SJ, Larson M, Parikh N, et al: Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate: associations between cardiovascular disease risk factors and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007;167:1386–1392.
- ▶ 40 Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, et al: Microalbuminuria and stroke in a British population: the European prospective investigation into cancer in Norfolk EPIC-Norfolk population study. *J Intern Med* 2004;255:247–256.
- ▶ 41 Yanez M, Castellanos M, Blanco M, et al: Micro- and macroalbuminuria predict hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology* 2006;67:1172–1177.
- ▶ 42 Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, et al: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777–1782.
- ▶ 43 Deckert T, Feldt Rasmussen B, Borch Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A: Albuminuria reflects widespread vascular damage. *Diabetologia* 1989;32:219–226.
- ▶ 44 Deen WM: What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest* 2004;114:1412–1414.
- ▶ 45 Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, Hoekstra JB, Kastelein JJ, Stroos ES: The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:507–511.
- ▶ 46 Knight E, Curhan G: Albuminuria: moving beyond traditional microalbuminuria cut-points. *Current Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:283–284.
- ▶ 47 De Jong P, Brenner B: From secondary to primary prevention of progressive renal disease: the case for screening for albuminuria. *Kidney Int* 2004;66:2109–2118.
- ▶ 48 Xu J, Knowler WC, Devereux RB, et al: Albuminuria within the 'normal' range and risk of cardiovascular disease and death in American Indians: the strong heart study. *Am J Kidney Dis* 2007;49:208–216.
- ▶ 49 Stehouwer CDA, Henry R, Dekker J, Nijpels G, Heine R, Bouter L: Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilatation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction – the Hoorn study. *Kidney Int* 2004;66:s42–s44.
- ▶ 50 Alves Silva J, da Silva Santos M, Guimaraes PE, et al: The ancestry of Brazilian mtDNA lineages. *Am J Hum Genet* 2000;67:444–461.
- ▶ 51 Lin J, Knight E, Hogan M, Singh A: A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2573–2580.
- ▶ 52 Gansevoort R, Verhave J, Hillege I, et al: The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int* 2005;67:s28–s35.
- ▶ 53 Berton G, Citro T, Palmieri R, Petrucci S, De Toni R, Palatini P: Albumin excretion rate increases during acute myocardial infarction and strongly predicts early mortality. *Circulation* 1997;96:3338–3345.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse capítulo, são considerados alguns pontos do estudo para facilitar a análise dos resultados descritos anteriormente.

Primeiramente, a presença de albuminúria, um preditor não tradicional de risco CV, foi fortemente associada com o desfecho em relação às demais variáveis (Anexo 2). Os valores de AUr definidos no estudo, mesmo abaixo dos níveis de referência para MAU, têm sido apontados em muitos estudos que consideraram a AUr como um preditor de eventos ou morte por causas cardiovasculares [114, 115, 117]. Sendo assim, a simples dicotomização dos valores de albuminúria dentro de valores predefinidos de MAU pode limitar seu papel como um indicador de risco cardiovascular [163]. De Jong e Brenner têm proposto a não categorização dos valores de albuminúria (normal, micro ou macroalbuminúria), mas apenas a detecção dos valores como suspeitos (RAC 10-17mg/g para homens e 15-25mg/g para mulheres) e acima destes como valores elevados [164]. Outro ponto importante encontrado no presente estudo é que os níveis de albuminúria não sofreram influência dos achados das urinálises realizadas nas amostras estudadas (Anexo 3). Ou seja, a presença de leucocitúria, hemoglobínúria ou mesmo proteinúria nas fitas reagentes não se correlacionou com os achados de AUr acima do ponto de corte. Assim, apesar de não terem sido excluídos os indivíduos com urinálises alteradas, as mesmas não influenciaram os resultados de AUr. Também foi verificado que os níveis elevados de AUr não apresentaram uma correlação com o RFG diminuído (Anexo 4). Sendo assim, acredita-se que a presença da albuminúria no estudo realizado possa representar um processo fisiopatogênico distinto daqueles encontrados em pacientes com DRC avançada. De fato, acredita-se que este processo já possa estar presente mesmo antes do evento agudo, com base nos estudos de incidência de AVC citados anteriormente. Sendo assim, a albuminúria, como um possível indicador de lesão endotelial, em valores acima do ponto de corte, pode ser um preditor de gravidade ou instabilidade da doença aterosclerótica nesses pacientes. Outro ponto a ser avaliado,

considerando a presença de AUr entre indivíduos com e sem RFGe diminuído (Anexo 4), é que a AUr possa ser um indicador mais precoce do que o RFGe diminuído para predição do desfecho. No entanto, tanto essa afirmação quanto o fato do RFGe diminuído não ter sido significativo na análise multivariada podem estar relacionados ao tamanho da amostra.

Outras variáveis relacionadas ao risco para ocorrência de morte e eventos CV em pacientes com RFGe diminuído não foram analisadas. Não foi possível avaliar a presença de anemia, hiperfosfatemia, alterações na calcemia ou no paratormônio, que podem, também, relacionar-se com o desfecho composto.

Algumas outras limitações foram encontradas na realização deste estudo. Houve um grande número de amostras inadequadas para análise, muito em razão de falhas no processo organizacional e na padronização do alicotamento das amostras. Isso certamente reduziu o número de casos incluídos e pode ter comprometido a avaliação do RFG em relação ao desfecho. Também, a análise do RFGe foi baseada em apenas um único valor de creatinina sérica. Sendo assim, não foi possível diferenciar indivíduos com perda aguda de função renal. Estudos recentes têm demonstrado que a variação da creatinina durante a fase inicial do AVC parece ser um importante preditor de risco independente para um novo evento ou morte cardiovascular [165]. Apesar destas limitações, o presente estudo apresenta algumas questões que merecem ser aprofundadas. Primeiramente, apenas em pacientes com IAM os níveis de AUr medidos logo após o evento agudo e durante as primeiras semanas da apresentação do infarto têm sido estudados em relação a variabilidade das dosagens e seu papel na predição de risco [121]. Poderia a análise da AUr em períodos diferentes após um AVC melhorar a estratificação de risco desses pacientes, em relação ao tempo de um novo evento ou morte? Um período maior de seguimento poderia apontar outros marcadores como preditores para o desfecho? Ainda, qual o impacto que apresentaria a avaliação de AUr nos modelos de escores de risco após AVC na avaliação do seu prognóstico?

Em conclusão, rejeita-se a hipótese que os níveis de AUr e o RFGe diminuído não estejam associados a uma maior mortalidade geral ou

recorrência de um novo AVC. No entanto, apenas a AUr foi um preditor independente para o desfecho estudado.

6 REFERÊNCIAS

- [1] Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases. *Circulation*. 2001;104:2746-53.
- [2] Kaste M, Fogelholm R, Rissanen A. Economic burden of stroke and the evaluation of new therapies. *Public Health*. 1998;112:103-12.
- [3] Ministério da Saúde. Datasus. Mortalidade - Brasil. Óbitos p/ ocorrência segundo causa - CID-BR-10. [cited 13/05/2008]; Available from: www.datasus.gov.br [Informações de saúde : Estatísticas vitais : mortalidade e nascidos vivos. Mortalidade geral desde 1979 : Região e Unidade da Federação]
- [4] Fang J, Alderman M, Tu J. Trend of Stroke Hospitalization, United States, 1988-1997 Editorial Comment. *Stroke*. 2001;32:2221-6.
- [5] Kolominsky-Rabas P, Sarti C, Heuschmann P, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, et al. A prospective community-based study of stroke in Germany - The Erlangen Stroke Project (ESPro). *Stroke*. 1998;29:2501-6.
- [6] Hankey G, Jamrozik K, Broadhurst R, Forbes S, Burvill P, Anderson C, et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2000;31:2080-6.
- [7] Stehouwer C, Smulders Y. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease : analysis of potencial mechanisms. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2106-11.
- [8] Wilson P, Castelli W, Kannel W. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1987;59(14):91G-4G.
- [9] Stampfer M, Ridker P, Dzau V. Risk factor criteria. *Circulation*. 2004;109:iv3-iv5.
- [10] Luiz R, Struchiner C, Kale P. Inferência Causal. In: Medronho R, ed. *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu 2003:213-23.
- [11] Organization WH. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy : Report of the WHO Task Force on stroke and other cerebrovascular disorders. *Stroke*. 1989;20:1407-31.
- [12] Sudlow C, Warlow C. Comparing stroke incidence worldwide : what makes studies comparable ? *Stroke*. 1996;27:550-58.
- [13] Hankey G, Warlow C. Transient ischemic attack of the brain and eye. London 1994.
- [14] Pulsinelli W. Ischemic cerebrovascular disease. In: Cecil R, ed. *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: Saunders 2000:2099-109.
- [15] Pulsinelli W. Hemorrhagic cerebrovascular disease. In: Cecil R, ed. *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: Saunders 2000:2109-15.
- [16] Goldstein L, Adams R, Alberts M, Appel L, Brass L, Bushnell C, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council : Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council ; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical

Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2006;37:1583-633.

[17] Wolf P, D'Agostino R, O'Neal M, Sytkowski P, Kase C, Belanger A, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality : the Framingham Study. *Stroke*. 1992;23:1551-5.

[18] Brown R, Whisnant J, Sicks J, O'Fallon W, Wiebers D. Stroke incidence, prevalence, and survival : secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke*. 1996;27:373-80.

[19] Sacco R, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman D, Shea S, et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community : the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol*. 1998;147:259-68.

[20] Howard G, Anderson R, Sorlie P, Andrews V, Backlund E, Burke G. Ethnic differences in stroke mortality between non-hispanic whites, hispanic whites, and blacks : the national longitudinal mortality study. *Stroke*. 1994;25:2120-5.

[21] Gorelick P. Cerebrovascular disease in African Americans *Stroke*. 1998;29:2656-64.

[22] Broderick J, Brott T, Kothari R, Miller R, Khoury J, Pancioli A, et al. The greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study : preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke*. 1998;29:415-21.

[23] Rosamond W, Folsom A, Chambless L, Wang C, McGovern P, Howard G, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults : 9-year follow-up of the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort *Stroke*. 1999;30:736-43.

[24] Wu Z, Yao C, Zhao D, Wu G, Wang W, Liu J, et al. Sino-MONICA project. A collaborative study on trends and determinants in cardiovascular diseases in China, part I : morbidity and mortality monitoring. *Circulation*. 2001;103:462-8.

[25] Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L, Larsson B, Tibblin G. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Eng J Med*. 1987;317:521-6.

[26] Kiely D, Wolf P, Cupples L, Beiser A, Myers R. Familial aggregation of stroke : the Framingham Study. *Stroke*. 1993;24:1366-71.

[27] Wolf P, D'Agostino R, Belanger A, Kannel W. Probability of Stroke : a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:312-8.

[28] Haheim L, Holme I, Hjermann I, Leren P. Risk factors of stroke incidence and mortality. A 12-year follow-up of the Oslo study. *Stroke*. 1993;24:1484-9.

[29] Psaty B, Furberg C, Kuller L, Cushman M, Savage P, Levine D, et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality. *Arch Intern Med*. 2001;161:1183-92.

[30] Manolio T, Kronmal R, Burke G, O'Leary D, Price T. Short-term predictors of incident stroke in older adults : the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996;27:1479-86.

[31] Rodriguez B, D'Agostino R, Abbott R, Kagan A, Burchfiel C, Yano K, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham study. A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke*. 2002;33:230-7.

- [32] Robbins A, Manson J, Lee I, Satterfield S, Hennekens C. Cigarette smoking and stroke in a cohort of US male physicians *Ann Intern Med*. 1994;120:458-62.
- [33] Kannel W, McGee D. Diabetes and cardiovascular disease : the Framingham Study. *JAMA*. 1979;241:2035-8.
- [34] Manson J, Colditz G, Stampfer M, Willett W, Krolewski A, Rosner B, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 1991;151:1141-7.
- [35] Stamler J, Vaccaro V, Neaton J, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
- [36] Burchfiel C, Curb J, Rodriguez B, Abbott R, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence : the Honolulu Heart Program. *Stroke*. 1994;25:951-7.
- [37] Komrad M, Coffey C, Coffey K, McKinnis R, Massey E, Califf R. Myocardial infarction and stroke. *Neurology*. 1984;34:1403-9.
- [38] Wolf P, Abbott R, Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8.
- [39] Loh E, Sutton M, Wun C, Rouleau J, Flaker G, Gottlieb S, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Eng J Med*. 1997;336:251-7.
- [40] Benjamin E, Wolf P, D'Agostino R, Silbershatz H, Kannel W, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death : the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-52.
- [41] Kagan A, Popper J, Rhoads G. Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study. *Stroke*. 1980;11:14-21.
- [42] Iso H, Jacobs DJ, Wentworth D, Neaton J, Cohen J. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial *N Eng J Med*. 1989;320:904-10.
- [43] Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke : 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts : prospective studies collaboration *Lancet*. 1995;346:1647-53.
- [44] Leppala J, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen O. Different risk factors for different stroke subtypes : association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke*. 1999;30:2535-40.
- [45] Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al. Asia Pacific cohort studies collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol*. 2003;32:563-72.
- [46] Ohene-Frempong K, Weiner S, Sleeper L, Miller SE, S Moohr, JW, Wethers D, Pegelow C, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease : rates and risk factors. *Blood*. 1998;91:288-94.
- [47] Nadareishvili Z, Rothwell P, Beletsky V, Pagniello A, Norris J. Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis *Arch Neurol*. 2002;59:1162-6.
- [48] Viscoli C, Brass L, Kernan W, Sarrel P, Suissa S, Horwitz R. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Eng J Med*. 2001;345:1243-9.
- [49] Nagata C, Takatsuka N, Shimizu N, Shimizu H. Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women. *Stroke*. 2004;35:1543-7.

- [50] Ascherio A, Rimm E, Hernan MG, EL, Kawaki I, Stampfer M, Willett W. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation*. 1998;98(11):1198-1204.
- [51] Gillum R, Mussolino M, Ingram D. Physical activity and stroke incidence in women and men. *Am J Epidemiol*. 1996;143:860-9.
- [52] Song Y, Sung J, Davey Smith G, Ebrahim S. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke : a prospective study in Korean men *Stroke*. 2004;35:831-6.
- [53] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-43.
- [54] Bos M, Schipper M, Koudstaal P, Witteman J, Hofman A, Breteler M. High serum c-reactive protein level is not an independent predictor for stroke - The Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;114:1591-8.
- [55] Wakugawa Y, Kiyohara Y, Tanizaki Y, Kubo M, Ninomiya T, Hata J, et al. C-reactive protein and risk to first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a general Japanese population. The Hisayama study. *Stroke*. 2006;37:27-32.
- [56] Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke : an independent prognostic factor. *Stroke*. 2001;32:917-24.
- [57] Rost N, Wolf P, Kase C, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro J, et al. Plasma concentration of c-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack. The Framingham study. *Stroke*. 2001;32:2575-9.
- [58] Everett B, Kurth T, Buring J, Ridker P. The relative strength of c-reactive protein and lipid level as determinants of ischemic stroke compared with coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2235-42.
- [59] Curb J, Abbott R, Rodriguez B, Sakkinen P, Popper J, Yano K, et al. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. *Circulation*. 2003;107:2016-20.
- [60] Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long term risk of recurrent stroke after first ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project *Stroke*. 1994;25:333-7.
- [61] Lovett J, Coull A, Rothwell P. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*. 2004;62:569-73.
- [62] Sacco R, Shi T, Zamanillo M, Kargman D. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community : the northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*. 1994;44:626-34.
- [63] Sacco R, Adams R, Albers G, Alberts M, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke*. 2006;37:577-617.
- [64] Adams R, Chair F, Albers G, Alberts M, Benavente O, Furie K, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2008;39:1647-52.
- [65] Mouradian M, Majumdar S, Senthilselvan A, Khan K, Shuaib A. How well are hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and smoking managed after a stroke or transient ischemic attack? *Stroke*. 2002;33:1656-59.

- [66] Leoo T, Lindgren A, Petersson J, von Arbin M. Risk factors and treatment at recurrent stroke onset : results from the recurrent stroke quality and epidemiology (RESQUE) study. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25:254-60.
- [67] Cheng E, Chen A, Vassar S, Lee M, Cohen S, Vickrey B. Comparison of secondary prevention care after myocardial infarction and stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21:235-41.
- [68] Hankey G, Slaterry J, Warlow C. Transient ischaemic attacks : which patients are at high (and low) risk of serious vascular events ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55:640-52.
- [69] Kernan W, Viscoli C, Brass L, Makuch R, Sarrel PR, RS, Gent M, et al. The stroke prognosis instrument II (SPI-II). A clinical prediction instrument for patients with transient ischemia and nondisabling ischemic stroke. *Stroke.* 2000;31:456-62.
- [70] Dippel D, Koudstaal P. We need stronger predictors of major vascular events in patients with a recent transient ischemic attack or nondisabling stroke. *Stroke.* 1997;28:774-6.
- [71] Weimar C, Ziegler A, Inke R, Diener H. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol.* 2002;249(7):888-95.
- [72] Rothwell P, Giles M, Flossmann E, Lovelock C, Redgrave J, Warlow C, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet.* 2005;366:29-36.
- [73] Weimar C, Goertler M, Rother J, Ringelstein E, Darius H, Nabavi D, et al. Systemic risk score evaluation in ischemic stroke patients (SCALA). *J Neurol.* 2007;254(1562-1568).
- [74] Simpson C, Wilson PW, H, Williams D. Evidence for age and sex differences in the secondary prevention of stroke in Scottish primary care. *Stroke.* 2005;36:1771-75.
- [75] Weimar C, Konig I, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener H. Age and national institutes of health stroke scale score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia. *Stroke.* 2004;35:158-62.
- [76] Shulman N, Ford C, Hall W, Blafox MS, D, Langfort H, Schneider K. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension.* 1989;13(suppl 1):I80-I90.
- [77] Sarnak M, Levey A, Schoolwerth A, Coresh J, Culleton B, Hamm L, et al. Kidney disease as a risk factor or development of cardiovascular disease : a statement from the American Heart Association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Hypertension.* 2003;42:1050-65.
- [78] Chobonian A, Bakris G, Black R, Cuhsmann W, Green L, Izzo J, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-71.
- [79] GuidelinesCommittee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21(6):1011-53.
- [80] Levey A, Beto J, Coronado B, Eknayan G, Foley R, Kasiske B, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease : What do we know ? What do we need to learn? Where do we go from here? *American Journal of Kidney Diseases.* 1998;32(5):853-906.

- [81] Culleton B, Larson M, Wilson P, Evans J, Parfrey P, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 1999;56:2214-9.
- [82] Diener H, Ringleb P, Savi P. Clopidogrel for the secondary prevention of stroke. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6:755-64.
- [83] Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-47.
- [84] National Kidney Foundation K/DOQI Guidelines. 2002 [cited 20/06/2008]; Available from: http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/toc.htm
- [85] Foster MH, SJ, Larson M, Parikh N, Meigs J, Vasan R, Wang T, et al. Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate : associations between cardiovascular disease risk factors and clinical outcomes. *Arch Intern Med.* 2007;167(13).
- [86] Pecoits-Filho R. Diagnóstico da doença renal crônica : avaliação da função renal. *J Bras Nefrol.* 2004;XXVI(3 (supl 1)):4-5.
- [87] Levey A, Bosch J, Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70.
- [88] Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
- [89] Coresh J, Toto R, Kirk K, Whelton P, Massry S, Jones C, et al. Creatinine clearance as a measure of GFR in screenees for the African-American Study of kidney disease and hypertension pilot study. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(1):32-42.
- [90] Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16.
- [91] Lin J, Knight E, Hogan M, Singh A. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2573-80.
- [92] Maclsaac RJ, Jerums G, Cooper ME. News Insights into the significance of microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;13:83-91.
- [93] Becker G. Wich albumin should we measure ? *Kidney Int.* 2004;66(92):s16-s7.
- [94] de Jong PE, Curhan GC. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria : public health perspectives. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2120-6.
- [95] Hutchison AS, MacCuish AC. Albumin excretion rate, albumin concentration, and albumin/creatinine ratio compared for screening diabetics for slight albuminuria. *Clinical Chemistry.* 1988;34(10):2019-21.
- [96] Harvey JN, Hood K, Platts JK, Deverajoo S, Meadows PA. Prediction of albumin excretion rate from albumin-to-creatinine ratio. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1597-8.
- [97] Garg A, Clark W, Haynes R, House A. Moderate renal insufficiency and risk of cardiovascular mortality : results from the NHANES I. *Kidney Int.* 2002;61:1486-94.
- [98] Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton P. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:745-53.

- [99] Coresh J, Wei L, McQuillan G, Brancati F, Levey A, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States : findings from the third national health and nutrition examination survey (1988-1994) *Arch Intern Med.* 2001;161:1207-16.
- [100] Clase C, Garg A, Kiberd B. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic americans : third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1338-49.
- [101] Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, MacLeod B, Salem D, Griffith J, et al. Level of kidney function as a risk factor of cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int.* 2003;63:1121-9.
- [102] Rahman M, Brown C, Coresh J, Davis B, Eckfeldt J, Kopyt N, et al. The prevalence of reduced glomerular filtration rate in older hypertensive patients and its association with cardiovascular disease: a report from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Arch Intern Med.* 2004;164:969-76.
- [103] Parving H, Oxenboll B, Svendsen P, Christensen J, Andersen A. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1982;100:550-5.
- [104] Mogensen CE, Christensen C. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med.* 1984;311:89-93.
- [105] Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Charles MA, Bennett PH. Assessment of risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch Intern Med.* 1991;151:1761-5.
- [106] Niskanen L, Penttila I, Parviainen M, Uusitupa M. Evolution, risk factors, and prognostic implications of albuminuria in NIDDM. *Diabetes Care.* 1996;19(5):486-93.
- [107] Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med.* 1984;310:356-60.
- [108] Haffner S, Stern M, Gruber M, Hazuda H, Mitchell B, Patterson J. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic ? *Arteriosclerosis.* 1990;10:727-31.
- [109] Willey K, Kidd J, Harris J, Xu Z, Yue D. Albuminuria is an independent predictor of carotid intima-media thickness and atherosclerosis in NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1995;18(11):1502-3.
- [110] Mykkanen L, Zaccaro D, O'Leary D, Howard G, Robbins D, Haffner SM. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects. The insulin resistance atherosclerosis study (IRANS). *Stroke.* 1997;28:1710-6.
- [111] Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE) : a position paper of the national kidney foundation. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(5):1004-10.
- [112] Bohm M, Thoenes M, Danchin N, Bramlage P, La Puerta P, Volpe M. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals : the i-SEARCH global study. *J Hypertens.* 2007;25(11):2317-24.
- [113] Jones C, Francis M, Eberhardt M, Chavers B, Coresh J, Engelgau M, et al. Microalbuminuria in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(3):445-59.
- [114] Klausen K, Scharling H, Jensen G, Jensen J. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects : association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension.* 2005;46:33-7.

- [115] Xu J, Knowler WC, Devereux RB, Yeh J, Umans JG, Begum M, et al. Albuminuria within the "normal" range and risk of cardiovascular disease and death in american indians : the strong heart sutdy. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:208-16.
- [116] Gerstein H, Mann J, Yi Q-L. Albuminuria and risk of cadiovascular events, death, and heart failure and diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286:421-6.
- [117] Mann J, Yi Q-L, Gerstein H. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. *Kidney Int.* 2004;66(92):s59-s62.
- [118] Solomon S, Lin J, Solomon C, Jablonski K, Rice M, Steffes MW, et al. Influence of albuminuria on cardiovascular risk in patients with stable coronary artery disease. *Circulation.* 2007;116:2687-93.
- [119] Ibsen H, Olsen MH, Watchtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension.* 2005;45:198-202.
- [120] Ljungman S, Wikstrand J, Hartford M, Berglund G. Urinary albumin excretion - a predictor of risk of cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 1996;9:770-8.
- [121] Berton G, Citro T, Palmieri R, Petuccio S, De Toni R, Palatini P. Albumin excretion rate increases during acute myocardial infarction and strongly predicts early mortality. *Circulation.* 1997;96:3338-45.
- [122] Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgard S, Schorll M, Jensen JS. Urinary albumin excretion - an independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1992-7.
- [123] Jager A, Kostense P, Ruhe H, Heine R, Nijpels G, Dekker J, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects. Five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:617-24.
- [124] Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation.* 2002;106:1777-82.
- [125] Nakamura S, Kawano Y, Inenaga T, Nakahama H, Horio T, Sasaki O, et al. Microalbuminuria and cardiovascular events in elderly hypertensive patients without previous cardiovascular complications. *Hypertens Res.* 2003;26:603-8.
- [126] Anavekar N, Gans D, Berl T, Rohde R, Cooper W, A B, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension : a case for albuminuiara. *Kidney Int.* 2004;66:s50-s5.
- [127] Ibsen H, Wachtell K, Olsen M, Borch-Johnsen K, Lindholm L, Mogensen C, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy : the Life study. *Kidney Int.* 2004;66:s56-s8.
- [128] Olsen M, Wachtell K, Bella J, Palmieri V, Gerdtts E, Smith G, et al. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension : a LIFE substudy. *J Human Hyperten.* 2004;18:453-9.
- [129] Hallan S, Astor B, Romundstad S, Aasarod K, Kvenild K, Coresh J. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals. *Arch Intern Med.* 2007;167(22):2490-6.

- [130] Astor B, Hallan S, Miller III E, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol.* 2008;167:1226-34.
- [131] Foley R, Parfrey P, Sarnak M. Cardiovascular disease in chronic renal disease : clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5):S112-S9.
- [132] London G, Guerin A, Marchais S, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease : impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1731-40.
- [133] Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, Ratto E, Wildman R, Block G, et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;70:1623-8.
- [134] Schmermund A, Mohlenkamp S, Erbel R. Coronary artery calcium and its relationship to coronary artery disease. *Cardiol Clin.* 2003;21:521-34.
- [135] Block G, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel D. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;71:438-41.
- [136] Moe S, Chen N. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:213-6.
- [137] Parfrey P, Foley R. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1606-15.
- [138] McClellan W, Flanders W, Langston R, Jurkovitz C, Presley L. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals : a population-based study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1928-36.
- [139] Astor B, Arnett D, Brown A, Coresh J. Association of kidney function and hemoglobin with left ventricular morphology among African americans : The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:836-45.
- [140] Stehouwer C, Zeldenrust G, den Ottolander G, Hackeng W, Donker A, Nauta J. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulindependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1992;340(8815):319-23.
- [141] Pedrinelli R, Dell'omo G, Catapano G, Giampietro O, Carmassi F, Matteucci E, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet.* 1994;344:14-8.
- [142] Stehouwer CDA, Henry R, Dekker J, Nijpels G, Heine R, Bouter L. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery , flow-mediated vasodilatation in elderly individuals without and with diabetes : further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction - The Hoorn Study. *Kidney Int.* 2004;66(92):s42-s4.
- [143] Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects : the insulin resistance atherosclerosis study. *Kidney Int.* 2000;58:1703-10.
- [144] Dziedzic T, Slowik A, Szczudlik A. Urine albumin excretion in acute ischaemic stroke is related to serum interleukin-6. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(2):182-5.

- [145] Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. *Diabetologia*. 1989;32(4):219-26.
- [146] Nickenig G. Central role of the AT(1)-receptor in atherosclerosis. *J Human Hyperten*. 2002;16((suppl3)):s26-s33.
- [147] Graninger M, Reiter R, Drucker C, Minar E, Juilma B. Angiotensin receptor blockade decreases markers of vascular inflammation *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44.
- [148] Basi S, Lewis J. Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular and renal outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(6):927-46.
- [149] de Alvaro F, Velasco O, Honorato J, Calvo C, Parrondo I. Microalbuminuria in hypertensive patients : Evaluation of one-year treatment with irbesartan. *Kidney Int*. 2005;67(93):s29-s34.
- [150] Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Renal dysfunction and risk of ischemic stroke or TIA in patients with cardiovascular disease. *Neurology*. 2006;67:224-8.
- [151] Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int*. 2006;69:1264-71.
- [152] Bos M, Koudstaal P, Hofman A, Breteler M. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke. The Rotterdam study. *Stroke*. 2007;38:3127-32.
- [153] Nakayama M, Metoki H, Terawaki H, Ohkubo T, Kikuya M, Sato T, et al. Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population - the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1910-5.
- [154] MacWalter R, Wong S, Wong K, Stewart G, Fraser H, Ersoy Y, et al. Does renal dysfunction predict mortality after acute stroke ? A 7-years follow-up study. *Stroke*. 2002;33:1630-5.
- [155] Fabjan T, Hojs R, Tetickovic E, Balon P. Ischaemic stroke - impact of renal dysfunction on in-hospital mortality. *European Journal of Neurology*. 2007;14:1351-6.
- [156] Tsagalis G, Akrivos T, Alevizaki M, Manios E, Stamatellopoulos K, Laggouranis A, et al. Renal dysfunction in acute stroke : an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2008:1-7.
- [157] Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Proteinuria is an independent risk factor for ischemic stroke in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1999;30:1787-91.
- [158] Yuyun MF, Khaw K-T, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE, et al. Microalbuminuria and stroke in a British population : the European prospective investigation into cancer in Norfolk EPIC-Norfolk) population study. *Journal of Internal Medicine*. 2004;255:247-56.
- [159] Stowik A, Turaj W, Iskra T, Strojny J. Microalbuminuria in nondiabetic patients with acute ischemic stroke : prevalence, clinical correlates, and prognostic significance. *Cerebrovascular Diseases*. 2002;14:15-21.
- [160] Szczudlik A, Turaj W, Stowik A, Strojny J. Microalbuminuria and hyperthermia independently predict long-term mortality in acute ischemic stroke patients. *Acta Neurol Scand*. 2003;107:96-101.

- [161] Cabral N, Gonçalves A, Longo A, Moro C, Costa G, Amaral C, et al. Trends in Stroke Incidence, Mortality and Case-Fatality Rates in Joinville, Brazil : 1995-2006. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009.
- [162] THE WHO STEPWISE APPROACH TO STROKE SURVEILLANCE. Overview and Manual (version2.0), Noncommunicable Diseases and Mental Health. World Health Organization. [cited 20.06.2008]; Available from: <http://www.who.int/chp/steps/stroke/manual/en/index.html>
- [163] Knight E, Curhan G. Albuminuria : moving beyond traditional microalbuminuria cut-points. *Current Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:283-4.
- [164] De Jong P, Brenner B. From secondary to primary prevention of progressive renal disease : The case for screening for albuminuria. *Kidney Int*. 2004;66:2109-18.
- [165] Tsagalis G, Akrivos T, Alevizaki M, Manios E, Theodorakis M, Laggouranis A, et al. Long-term prognosis of acute kidney injury after first acute stroke. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:616-22.

7 ANEXOS A: FIGURAS E TABELAS

Anexo 1 – Valores de Albuminúria

	Medida Albuminúria		
	mg/24h	µg/min (12h)	RAC µg/mg (=mg/g)
NORMAL	< 30	<20	<30
MICROALBUMINÚRIA	30-300	20-200	30-300
MACROALBUMINÚRIA (Proteinúria Clínica)	>300	>200	>300

Adaptado de Sacks *et al* Clinical Chemistry 48:3, 2002.

Anexo 2 - Análise Univariada das Principais Variáveis Estudo AVC (n=185)

Variável	n	Ocorrência Evento Composto	Tempo Até o Evento			Valor p*	
			Mediana	Média	DP		
Sexo	Feminino	81	20 (24,7%)	17,7	18,0	11,6	0,168
	Masculino	104	18 (17,3%)	24,3	23,1	11,4	
Etnia	Não branco	10	3 (30,0%)	16,2	16,5	9,4	0,494
	Branco	175	35 (20,0%)	22,2	21,1	11,8	
RFGe CG (ml/min/1.73m²)	> 50	142	19 (13,4%)	23,4	22,1	11,0	<0,001
	≤ 50	43	19 (44,2%)	16,1	16,8	13,1	
IDADE (anos)	≤ 65	88	8 (9,0%)	24,7	23,6	10,7	<0,001
	> 65	97	30 (30,9%)	18,9	18,4	12,1	
IMC	≤ 30	153	33 (21,6%)	22,0	22,0	11,7	0,464
	> 30	32	5 (15,6%)	21,6	21,6	11,9	
TIPO AVC	AIT/AVC I	170	35 (20,6%)	21,3	20,7	11,6	0,993
	AVC H	15	3 (20,0%)	25,1	23,2	13,6	
HAS	Não	46	9 (19,6%)	22,6	20,6	12,7	0,928
	Sim	139	29 (20,9%)	21,9	20,9	11,4	
DM	Não	138	24 (17,4%)	23,7	21,8	11,7	0,073
	Sim	47	14 (29,8%)	19,2	18,2	11,5	
TABAGISMO	Não	85	18 (21,2%)	19,9	19,3	12,1	0,473
	Sim	100	19 (19,0%)	23,7	22,2	11,3	
ÁLCOOL	Não	124	33 (26,6%)	19,7	19,1	12,0	0,004
	Sim	61	5 (8,2%)	24,7	24,4	10,4	
DISLIPIDEMIA	Não	135	28 (20,7%)	23,9	22,0	12,1	0,971
	Sim	50	10 (20,0%)	18,3	17,8	10,0	
FIBRILAÇÃO ATRIAL	Não	160	29 (18,1%)	22,8	22,0	11,1	<0,001
	Sim	25	9 (36,0%)	10,2	13,3	12,7	
DÇA CV PRÉVIA**	Não	111	22 (19,8%)	21,3	19,9	11,8	0,879
	Sim	74	16 (21,6%)	23,8	22,3	11,6	
AUr (mg/g)	≤ 17	60	6 (10,0%)	24,3	23,7	10,2	0,011
	> 17	125	31 (24,8%)	20,3	19,5	12,2	

* Log-Rank Test, p<0,05

**Infarto Agudo Miocárdio, Angina ou AIT;

RFGe CG= Ritmo de Filtração Gomerular Estimado Formula Cockcroft-Gault; IMC= Índice Massa Corporal; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica; AIT=Acidente Transitório Isquêmico; AVC I= Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; AVC H= Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico; Dça CV = doença cardiovascular; AUr= Albuminúria;

Anexo 3- Relação Albuminúria(AUr) X Urinálise Alterada

AUr	Urinálise Alterada (Dipstick com presença de leucocitúria, hemoglobinúria ou proteinúria)	
	NÃO	SIM
≤ 17mg/g	31 (33,3%)	8 (25,8%)
> 17mg/g	62 (66,7%)	23 (74,2%)
Total	93	31

p=0,508 (Teste Exato de Fisher)

Anexo 4 – Relação Albuminúria(AUr) x Ritmo Filtração Glomerular Estimado (RFGe)

AUr	RFGe (ml/min/1,73m ²)	
	> 50	≤ 50
≤ 17mg/g	50 (35,2%)	10 (23,3%)
> 17mg/g	92 (64,8%)	33 (76,7%)
Total	142	43

p=0,193 (Teste Exato de Fisher)

8 ANEXOS B: DOCUMENTOS E PRODUÇÃO CIENTÍFICA

8.1 TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PARTICIPANTE (Modelo)

Nome Sr(a). _____
 Idade _____ Sexo _____ de nacionalidade _____
 domiciliado em _____ de
 profissão _____ eRG _____, foi informado
 detalhadamente sobre a pesquisa intitulada “Projeto Epidemiológico de AVC/ Joinville”

O(a) sr(a). _____ foi plenamente esclarecido de que ao responder as questões que compõem esta pesquisa estará participando de um estudo de cunho acadêmico, bem como, autoriza o uso de amostras de sangue e urina coletadas durante a sua internação com o objetivo de conhecer os tipos e os fatores de risco para acidente cérebro-vascular (AVC) e doenças relacionadas a ele nos hospitais de Joinville no período de 2005 a 2008.

Embora o(a) Sr(a) venha a aceitar a participação nesta pesquisa, está garantido que o(a) sr(a). poderá desistir a qualquer momento, inclusive sem nenhum motivo, bastando para isso, informar sua decisão de desistência, da maneira mais conveniente. Foi esclarecido ainda que, por ser uma participação voluntária e sem interesse financeiro, o(a) sr(a) não terá direito a nenhuma remuneração. A participação na pesquisa não incorrerá em riscos ou prejuízos de qualquer natureza.

Os dados referentes ao sr(a) serão sigilosos e privados, sendo que o(a) sr(a) poderá solicitar informações durante todas as fases da pesquisa, inclusive após a publicação da mesma.

A coleta de dados para a pesquisa será desenvolvida através de entrevistas individuais, garantindo-se privacidade e a confidência das informações e será realizada pela enfermeira Cleide Rosane da Cruz, sob a supervisão do médico neurologista Norberto Luiz Cabral.

Joinville (SC) _____ de _____ de 200_.

Assinatura (de acordo)

Participante do estudo

ATENÇÃO: A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos ligue para 47-3441-6629.

8.2 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Joinville, 21 de dezembro de 2006

Ref. CEP Nº 06045

PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROJETO DE PESQUISA

O protocolo de estudo clínico intitulado **ASSOCIAÇÃO ENTRE PROTEÍNA C REATIVA, MICROALBUMINÚRIA, CLEARANCE DE CREATININA ESTIMADO E MORTALIDADE APÓS O PRIMEIRO EPISÓDIO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL**, que será conduzido na unidade de AVC do Hospital Municipal São José sob a responsabilidade do Dr. Helbert do Nascimento Lima foi avaliado por este Comitê de Ética em Pesquisa e considerado **APROVADO**.

Trata-se de um estudo *prospectivo, observacional*, onde será estudada a associação entre proteína C reativa, microalbuminúria, clearance de creatinina estimado e mortalidade após o primeiro episódio de acidente vascular cerebral, em pacientes atendidos nos hospitais São José, Dona Helena e Centro Hospitalar Unimed em Joinville, no período de 01/05/2006 a 31/12/2007.

Para tal aprovação foram seguidas as exigências das Resoluções Nacionais 196/96 e 251/97, relacionadas a pesquisas envolvendo seres humanos. No presente projeto foram devidamente enfatizados itens que correspondem aos objetivos do estudo e seu racional; antecedentes científicos justificáveis; adequação ao material e método; análise criteriosa dos riscos e benefícios; referência bibliográfica pertinente; responsabilidade do pesquisador na condução do Estudo, bem como a possibilidade de interrupção do estudo nos casos em que se verifiquem riscos aos voluntários.

Também foi analisado e considerado aprovado o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, versão original de 21/12/2006, uma vez que seguem os padrões normativos.

Lembramos aos senhores pesquisadores que, no cumprimento da Resolução 251/97, a Comissão de Ética em Pesquisa deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento desta Comissão. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo. Solicitamos que este CEP seja informado quando da inclusão do primeiro paciente.

Membro da CEP

Dra. Luciane Mônica Deboni
 Presidente do CEP

8.3 PROTOCOLO PESQUISA DASA



Formulário para Submissão de Projetos de Pesquisa

- ⇒ Título do Projeto: Associação entre proteína c reativa, microalbuminuria, clearance da creatinina estimado e mortalidade em pacientes com primeiro episódio de acidente vascular cerebral.
- ⇒ Nome do Investigador Principal: Helbert do Nascimento Lima
- ⇒ E-mail do Investigador Principal: hnlima01@uol.com.br
- ⇒ Telefone do Investigador Principal: 47-9914-2524 / 47-3433-0445
- ⇒ Cargo ocupado pelo Investigador Principal: médico nefrologista, professor colaborador da Faculdade de Medicina da Univille-SC, mestrando do curso de pos-graduação em ciências da saúde (PPGCS) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR).
- ⇒ Nome de Investigadores Associados: Roberto Pecoits-Filho, Anderson Ricardo Roman Gonçalves, Norberto Cabral.
- ⇒ Cargo ocupado pelos Investigadores Associados: Roberto Pecoits (coordenador do PPGCS da PUCPR, doutor orientador PPGCS da PUCPR, professor adjunto da Faculdade de Medicina da PUCPR); Anderson Roman (doutor em nefrologia pela Universidade de São Paulo, professor adjunto da Faculdade de Medicina da Univille-SC); Norberto Cabral (mestre em ciências da Saúde pela UFPR, médico neurologista e professor adjunto da Faculdade de Medicina da Univille-SC)
- ⇒ Local aonde o projeto será desenvolvido (Instituição, departamento, disciplina etc):
Hospital Municipal , Centro Hospitalar UNIMED (CHU) e Hospital Beneficente Dona Helena (HDH), todos em Joinville- SC.
- ⇒ Vinculação do projeto com programas de pós-graduação (máximo 2 linhas):
Objeto de Dissertação de Mestrado do PPGCS da PUC PR.
- ⇒ Vinculação do projeto com programas governamentais (máximo 2 linhas):
- ⇒ Projeto aprovado pelo CEP da instituição de origem ou aonde será desenvolvido (Sim ou Não) Sim

⇒ Introdução (máximo 1 página):

A prevenção das doenças cardiovasculares é motivo de pesquisa crescente em todo mundo. No Brasil 27,4% dos óbitos no ano de 2003 foram decorrentes de doenças cardiovasculares, atingindo 37% se excluídos os óbitos por causas mal definidas e a violência. A principal causa de morte em todas as regiões do Brasil é o acidente vascular cerebral (LOTUFO,2005). Segundo RIDKER (2004), 1/5 dos eventos cardiovasculares ocorrem em indivíduos sem fatores de riscos tradicionais identificáveis. Em função da forte prevalência das doenças cardiovasculares e, considerando a aterosclerose como uma doença inflamatória, novos marcadores têm sido estudados na tentativa de definir mais precocemente quais pessoas apresentam maior risco para eventos cardiovasculares (CV). Estudos têm correlacionado fortemente à presença de microalbuminúria (MAU), a concentração sérica da proteína C reativa ultra-sensível (PCR) e a taxa de filtração glomerular (TFG) com a mortalidade cardiovascular (STUVELING, 2004 e FESTA, 2000). O estudo destes marcadores em pacientes que já apresentaram um evento cardiovascular agudo, é de relevância no sentido de definir o risco de novo evento cardiovascular, bem como a mortalidade neste grupo de pacientes.

Considerando que a cidade de Joinville em Santa Catarina apresenta uma incidência elevada de números de casos de ACV (CABRAL,1997), iniciou-se em 2005 um estudo prospectivo que tem como objetivo caracterizar a epidemiologia dos eventos cardiovasculares e identificar os fatores de morbimortalidade dos pacientes com ACV em Joinville com duração de 3 anos. Considerando a falta de estudos que possam estimar a mortalidade em pacientes com primeiro episódio de AVC através da associação deste três marcadores : PCR, MAU e clearance creatinina estimado; e, tendo em vista, a aplicabilidade clínica, nosso trabalho justifica-se como meio de estabelecer instrumentos que possam definir quais pacientes apresentam maior risco para novo evento cardiovascular. A amostragem do presente estudo será proveniente de banco de dados da pesquisa “Epidemiologia dos eventos cerebrovasculares em Joinville no período de 2005 a 2008 – estudo coorte” cujo autor é o pesquisador Norberto Luiz Cabral.

⇒ Objetivo Geral (máximo 1 parágrafo – 5 linhas):

Avaliar os fatores de risco cardiovasculares tradicionais como preditores de mortalidade em pacientes com primeiro episódio de acidente vascular cerebral no estudo coorte “ Epidemiologia dos eventos cerebrovasculares em Joinville” no período de 2005 a 2008.

⇒ Objetivos específicos (máximo 10 linhas):

Identificar novos marcadores laboratoriais de mortalidade e recorrência de AVC em pacientes com o primeiro episódio de AVC. Para tanto, hipotetizamos que a MAU, o nível da PCR e o clearance de creatinina estimado (Cockcroft-Gault) permitem predizer o prognóstico de pacientes com ACVI.

⇒ Matérias e Métodos:

Será armazenada e congelada a -20° C uma amostra de urina aleatória da manhã e de soro que foram coletados para exames de rotina da coorte, e tendo sido colhidos durante o período de internação de pacientes com o primeiro episódio de AVC I atendidos em um dos seguintes hospitais da cidade : Hospital Municipal São José (HMSJ), Hospital Dona Helena (HDH) e Centro Hospital Unimed (CHU), no período de 01/05/05 a 31/12/07. Todos os pacientes deverão ter sido admitidos com diagnóstico ou suspeita de AVC agudo. Serão excluídos da amostragem pacientes com história de febre nos últimos 3 dias antecedentes ao evento vascular agudo, diagnóstico de AVC prévio, neoplasia concomitante, infecção recente ou diagnóstico de AVC I em uso de antibióticos, presença de hepatopatia crônica, história de cirurgia de grande porte (abdominal, cardiotorácica, vasculares e neurocirurgias), trauma (quaisquer tipos de fraturas) nos últimos 2 meses ou presença de doença inflamatória crônica. O diagnóstico de AVC I será confirmado por um neurologista. Os valores de PCR no soro serão agrupados em três grupos: menores 1mg/L , 1 a 3mg/L e maiores que 3mg/L (RIDKER,2004). Da mesma forma a dosagem de MAU através da relação em mg de albumina/ g creatinina na urina será definida em 3 grupos : menor 30mg/g, 30 a

300mg/g e maior 300mg/g, sendo considerado MAU valores entre 30 a 300mg/g (SACKS,2002 e NELSON,1991). A TFG será determinada através do ClCr estimado através do uso da equação matemática Cockcroft-Gault(LEVEY, 2003).

Os pacientes arrolados no trabalho serão reavaliados mensalmente em caráter ambulatorial pelos pesquisadores da coorte ou monitorados pela enfermeira previamente treinada através de contato telefônico, buscando identificar os seguintes pontos :

1. Monitoramento de óbitos por quaisquer causa após AVC I;
2. Evolução funcional (recuperação pós-AVC) através do uso de escalas padronizadas;
3. Identificação de novos eventos cardiovasculares agudos : IAM, AVC ou morte súbita.

Outros dados disponíveis no protocolo do banco de dados da coorte serão avaliados tais como: medicações previas em uso, tabagismo, doenças prévias associadas (hipertensão arterial sistêmica, diabete, dislipidemia, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca), dosagem de ácido úrico, perfil lipídico, índice de massa corpórea, tipo de AVC I, escala funcional e severidade do AVC conforme escalas padronizadas, achados ecocardiográficos e do ECG e uso ou não de trombolíticos.

⇒ Exames (testes) solicitados ao Diagnósticos da América:

Dosagem de Albumina (imunonefelometria) e Creatinina em amostra isolada de urina

Dosagem de PCR ultra-sensível no soro

⇒ Número total de pacientes/voluntários incluídos no estudo: 500 pacientes

⇒ Número de exames por pacientes: 3 exames (uma dosagem de albuminúria ,uma dosagem de creatinúria e uma dosagem de PCR US no soro)

⇒ Previsão de exames por semana/mês:

Aproximadamente 400 amostras de soro e urina já estão disponíveis para dosagem imediata (conforme disponibilidade do laboratório) e 100 amostras no final do trabalho (dez/2007)

⇒ Previsão de término do trabalho: dezembro 2007

8.4 PROTOCOLO PROJETO JOINVASC

Campo I: Demográfico			
Nome:			
Sexo: M () F ()		Altura:	Peso:
Idade:		Data Nascimento:	
Raça: B () N () P ()			
Mora em Joinville: Sim () Não ()			
Endereço:			Bairro:
Cep:		Ponto Referência:	
Telef. Residencial:		Telef. Celular:	Telef. Trabalho:
Telef. Parente:		Telef. Recado:	Outro:
Hospital:	HMSJ ()	U-Avc Sim () Não ()	
	HRHDS ()	CHU ()	HDH () Bethesda ()
Data de Admissão: ____/____/____.		Hora de Chegada Hospital:	
Data Alta: ____/____/____.		Tempo Internação:	
Renda do Paciente: (Valor Total em Reais):			
Ia em Posto de Saúde? Sim () Não ()		PSF Sim () Não () Qual?	

Campo II: Fatores de Risco	
A) HAS:	Sim () Não () Desconhece () Nível na admissão: PA: ____/____ Níveis: Normal: PAS < 120 PAD < 80 () Pre-HAS: PAS 120 - 139 PAD 80 - 89 () HAS 1: PAS 140 - 159 PAD 90 - 99 () HAS 2: PAS > 160 PAD > 100 () Nível no último controle: PA: ____/____ Níveis: Normal: PAS < 120 PAD < 80 () Pre-HAS: PAS 120 - 139 PAD 80 - 89 () HAS 1: PAS 140 - 159 PAD 90 - 99 () HAS 2: PAS > 160 PAD > 100 () Atendimento em PA ou PS ou Farmácia antecedendo o evento? Sim () Não () Recebeu Anti-hipertensivo? Sim () Não () Qual (Checar)? _____ Tempo de conhecimento da doença: Meses: _____ Anos: _____ Fazia Tratamento? Sim () Não () Regular () Irregular () Usa medicação? Sim () Não () Quais? Diurético () I-ECA () Beta-Bloq. () Bloq. Cálcio () Alfa-M.Dopa () Hidralasina () I-ARA II () Cloridina ()
	Aquisição Posto de Saúde: Sim () Não () Compra Farmácia? Sim () Não () Disponibilidade P.S: Sempre () As Vezes () Nunca () Participava de grupo? Sim () Não () Regular () Irregular () (Checar ficha do PSF)
B) Diabetes:	Sim () Não () Desconhece () Quem Controla? Não Controla () Enfermeira P.S. () Clínico/outros () Endoc () Controle? Regular () Irregular () Faz Hemog.- Glicosilada: Sim () Não () Nível na admissão: _____ Nível último controle: _____ Tempo de conhecimento da doença: _____ Medicação: Dieta: Sim () Não () Hipoglicêmico () Insulina ()
	Aquisição Posto de Saúde: Sim () Não () Compra Farmácia? Sim () Não () Disponibilidade P.S: Sempre () As Vezes () Nunca () Participava de grupo? Sim () Não () Regular () Irregular () (Checar ficha do PSF)
C) Tabagismo:	Ativo? Sim () Não () Quantidade: _____
D) Alcoolismo:	Sim () Não () Categoria: 1) Não bêbado () 2) Ocasional (1 à 2 drinques/mês) () 3) Fim de semana (1à2; 3à6; >6 drinques/dia) () 4) Diário (1à2; 3à6; >6 drinques/dia) () Critério Dose: Homem 2 latas cerveja/dia 1 garrafa cerveja/dia 1 dose Mulher 1 latas cerveja/dia 1/2 garrafa cerveja/dia 1/2 dose

E) Dislipidemia:	Sim () Não () Desconhece () Tempo de conhecimento da doença: Meses: _____ Anos: _____ Fazia Tratamento? Sim () Não () Regular () Irregular () Usa medicação? Sim () Não () Regular () Irregular () Quais? Fibrato () Estatina () Outros ()
	Aquisição Posto de Saúde: Sim () Não () Compra Farmácia? Sim () Não () Disponibilidade P.S: Sempre () As Vezes () Nunca () Na Internação LDL () HDL () Total () Triglicerídeos ()
F) Antitrombóticos	Fazia Tratamento? Sim () Não () Regular () Irregular () Usa medicação? Sim () Não () AAS () Ticlopidina () Dipiridamol () Clopidogrel () Triflusal ()
	Aquisição Posto de Saúde: Sim () Não () Compra Farmácia? Sim () Não () Disponibilidade P.S: Sempre () As Vezes () Nunca ()
G) F. A.	Sim () Não () Desconhece () Tinha conhecimento arritmia? Sim () Não () Tinha acompanhamento prévio? Neurologista () Cardiologista () Clínico () Geriatra () Foi oferecido opção de tratamento? Sim () Não () Explicado risco e benefícios Sim () Não () Tem F.A. mas foi contra-indicado por: Não foi explicado () História de quedas () Sem condições de transporte () Analfabeto () Alcoólatra () Convulsões () Medo de Hemorragia () Não tinha onde controlar TAP () Cirurgia previa () Usa Anticoagulante? Sim () Não () Controla Tap/INR? Sim () Não () Onde? Amb.Hem. SJ () SUS () Priv. () Já teve complicações? Sim () Não () Sangramento Maior () Sangramento Menor ()
H) AIT Prévio	Sim () Não ()
I) ACO	Sim () Não ()
J) Drogadição	Sim () Não ()
K) Gravidez	Sim () Não () Puerpério Sim () Não ()
L) AVC Prévio	Sim () Não () Quando: ____/____/____ (Último) Número: 1x () 2x () +2x () Acomp.Amb.: Posto de Saúde: Sim () Não () Amb. Univille Sim () Não () Internação: HMSJ () HRHDS () CHU () HDH () Bethesda () Não () Fisioterapia Sim () Não () Regular () Irregular ()
M) AVC Atual	Rankin de admissão () Rankin de alta () Barthel de admissão () Barthel de alta ()
Bioquímica	
VDRL	Positivo () Negativo () Ausente ()
VHS	Ausente ()
Glicemia jejum (1ª)	Ausente ()
Colesterol total	Ausente ()
LDL	Ausente ()
HDL	Ausente ()
TGC	Ausente ()
Creatinina	Ausente ()
Ac. Úrico	Ausente ()
ECG	Sinusal Sim () Não () FA Sim () Não ()
Início sintomas	Dia: _____ Hora: _____ Ao despertar ()
Chegada ao Hospital	Dia: _____ Hora: _____ NIH: _____
Trombolítico	Sim () Não () Hora início infusão: _____ Hora TAC: _____
Fonoaudióloga	Sim () Não ()
Fisioterapia	Sim () Não ()
Terapia Ocupac.	Sim () Não ()
Reab. Cognitiva	Sim () Não ()
Transporte ao hospital:	Onibus () Carro Próprio/Amigo () Polícia () Bombeiro () Resgate () Ambulância Hospital ()
O que pensou no início dos sintomas?	la passar? Sim () Não () Outro descrever: _____
Fez massagem?	Sim () Não () Era derrame? Sim () Não ()
Território	Extrac. AC () Extrac. AV () Intrac. VB () Intrac. ACA () Intrac. ACM ()
Classificação	1) Sind. Lacunares (LACS) () 2) Sind Circulação Anterior Total (TACS) ()
Checar com Neuro	3) Sind Circulação Anterior Parcial (PACS) () 4) Sind Circulação Posterior (POCS) ()

Descrição		Checar com Neuro	
AVC I	LAC	() Possível	() Provável ()
AVC	AT	() Possível	() Provável ()
AVC	CE	() Possível	() Provável ()
AVC I	Neg.	() Possível	() Provável ()
AVC I	Incomp.	() Possível	() Provável ()
AVC O	Causa	() Possível	() Provável ()
AVC H		() Possível ()	Provável ()
Fonoaudiologa	Alteração de linguagem	sim () não ()	qual: _____
Gisele:	Utilização de traqueostomia	sim () não ()	tempo: _____
Transcrever Protocolo	Utilização de ventilação mecânica	sim () não ()	tempo: _____
São José	Pneumonias recorrentes	sim () não ()	
	Pneumonia aspirativa	sim () não ()	
	Paralisia Facial	central direita () esquerda ()	
		periférica direita () esquerda ()	
		VOL () LP () P () BR () LIV ()	Data Procedimento _____/_____/_____
	Alimentação	SNE () SNG ()	Tempo: _____ Data Da Retirada _____
		Gastro () Jejuno ()	Tempo: _____
	Exame complementar	EED () VF ()	
	Laudo ORL(FEES):		
	Orofaringe		
	Mobilidade língua	normal ()	alterada ()
	Controle oral	normal ()	alterada ()
	Mobilidade EVF	normal ()	alterada ()
	Estase salivar	ausente ()	presente ()
	Estase alimentar	ausente ()	presente ()
	Deglutição	-3 ()	+ 3 ()
	Laringe:		
	Pregas vocais	normal ()	alterada ()
	Estase salivar	ausente ()	presente ()
	Estase alimentar	ausente ()	presente ()
	Sensibilidade	ausente () presente ()	
	Penetração	ausente ()	presente ()
	Aspiração laríngea	ausente ()	presente ()
	LAUDO RADIOLÓGICO (VIDEOFLUOROSCOPIA)		
	Fase oral	normal ()	alterada ()
	Fase faríngea	normal ()	alterada ()
	Aspiração	ausente ()	presente ()
	Refluxo gastro esofágico	ausente ()	presente ()
	Regurgitação nasal	ausente ()	presente ()
Terapia Ocupacional	Profissão: _____		
Gisele:	Escolaridade	Não alfabetizado ()	
Transcrever Protocolo	Ensino Fundamental	Incompleto ()	
São José	Ensino Fundamental	Completo ()	
	Ensino Médio	Incompleto ()	
	Ensino Médio	Completo ()	
	Ensino Superior	Incompleto ()	
	Ensino Superior	Completo ()	
	FIM Admissão (48 hs.)	Motor ()	Cognitivo/Social ()
	FIM Alta	Motor ()	Cognitivo/Social ()
Campo III:			

HSA: Foi atendido previamente? Sim () Não () O que foi feito: TC dia: ___/___/___ Punção Lombar Sim () Não () Operado Sim () Não () Dia: ___/___/___ Hunt-Hess da Cirurgia I () II () III () IV ()				
Angiografia/descrição: _____ Fisher Admissão I () II () III () IV () Hunt-Hess Admissão I () II () III () IV ()				
Complicações:				
Vasoespasmopré-operatório ()		Dia: ___/___/___		
Vasoespasmopós-operatório ()		Dia: ___/___/___		
Resangramento pré-operatório ()		Dia: ___/___/___		
Resangramento pós-operatório ()		Dia: ___/___/___		
Hidrocefalia pré-operatório ()		Dia: ___/___/___		
Hidrocefalia pós-operatório ()		Dia: ___/___/___		
Óbito Sim () Não ()		Dia: ___/___/___		
Campo IV: Evolução/Controle Ambulatorial				
Óbito: Intra Hospitalar () Extra Hospitalar () Dia: ___/___/___				
Controle Mensal: Rankim 30dias () 3 m () 6 m () 9 m () 12 m () 18 m () 24 m () 36 m () Barthel 30dias () 3 m () 6 m () 9 m () 12 m () 18 m () 24 m () 36 m ()				
Controle da PA: 30dias () 3 m () 6 m () 9 m () 12 m () 18 m () 24 m () 36 m ()				
Controle Glicemia: 30dias () 3 m () 6 m () 9 m () 12 m () 18 m () 24 m () 36 m ()				
Tabagismo Ativo Sim () Não () Etilismo Sim () Não ()				
Controle LDL/Colesterol 30dias () 3 m () 6 m () 9 m () 12 m () 18 m () 24 m () 36 m ()				
Aquisição Remédios: Posto de Saúde Sim () Não () Farmácia Sim () Não ()				
Qual: _____ PSF Sim () Não () Disponibilidade: Sempre () As Vezes () Nunca ()				
Última Consulta: 30dias () 3 m () 6 m () 9 m () 12 m () 18 m () 24 m () 36 m ()				
Visita Domiciliar: Sim () Não ()				
Aderência Presc.Médica Regular () Irregular ()				
Controle óbito 30dias () 3 m () 6 m () 9 m () 12 m () 18 m () 24 m () 36 m ()				
Reabilitação	30dias	3 m	6 m	9 m
Fisioterapia	Sim () Não () 1x/semana () 2x/semana () 3x/sem.ou mais ()	Sim () Não () 1x/semana () 2x/semana () 3x/sem.ou mais ()	Sim () Não () 1x/semana () 2x/semana () 3x/sem.ou mais ()	Sim () Não () 1x/semana () 2x/semana () 3x/sem.ou mais ()
	12 m	18 m	24 m	36 m
	Sim () Não () 1x/semana () 2x/semana () 3x/sem.ou mais ()	Sim () Não () 1x/semana () 2x/semana () 3x/sem.ou mais ()	Sim () Não () 1x/semana () 2x/semana () 3x/sem.ou mais ()	Sim () Não () 1x/semana () 2x/semana () 3x/sem.ou mais ()
	30dias	3 m	6 m	9 m
	Sim () Não () 1x/semana () 2x/semana () 3x/sem.ou mais ()	Sim () Não () 1x/semana () 2x/semana () 3x/sem.ou mais ()	Sim () Não () 1x/semana () 2x/semana () 3x/sem.ou mais ()	Sim () Não () 1x/semana () 2x/semana () 3x/sem.ou mais ()
	12 m	18 m	24 m	36 m
	Sim () Não () 1x/semana () 2x/semana () 3x/sem.ou mais ()	Sim () Não () 1x/semana () 2x/semana () 3x/sem.ou mais ()	Sim () Não () 1x/semana () 2x/semana () 3x/sem.ou mais ()	Sim () Não () 1x/semana () 2x/semana () 3x/sem.ou mais ()
	30dias	3 m	6 m	9 m
Fonoaudiologa	Sim () Não ()	Sim () Não () 1x/semana ()	Sim () Não () 1x/semana ()	Sim () Não ()

	com carteira assinada								
	sem carteira assinada								
	sem retorno ao trabalho								
Tipo de atividade e empresa	mesma ativ.e mesma empresa								
	outra ativ. e mesma empresa								
	mesma ativ. e outra empresa								
	mesma ativ. e outra empresa								
	outra ativ. e outra empresa								
Aposentou-se?	antes do AVC								
	após o AVC – até 2 anos								
	após o AVC – até 3 anos								
	Não								
A renda após o AVC	ficou inalterada								
	diminuiu								
	aumentou								
Renda do Paciente após AVC em R\$ Após 1 ano _____ Após 2 anos _____ Após 3 anos _____									

8.5 PROTOCOLO ADICIONAL DE COLETA DADOS

Protocolo de Pesquisa
Responsável Dr Helbert Lima

Nome _____ Hospital _____ Nº _____
 DN ____/____/____ Sexo () F () M Idade _____
 Data Início Sintomas ____/____/____ Hora : _____
 Peso _____ Altura _____ Data Internação ____/____/____ Hora _____

Doenças Prévias

Medicação em Uso

Critérios Exclusão :

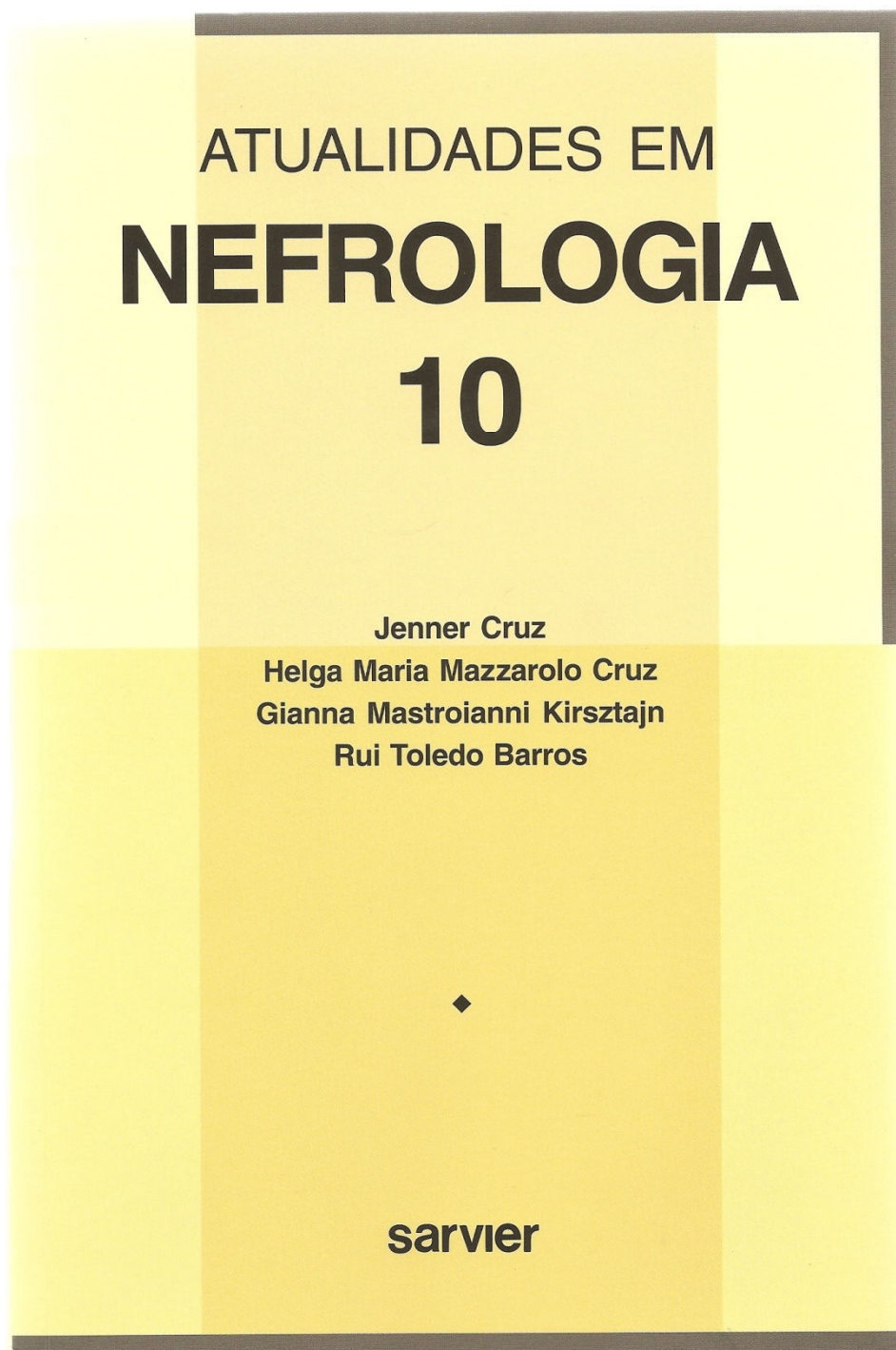
- | | |
|---------------------------------|------------------------------------|
| () tempo > 72h chegada | () trauma < 2 meses |
| () febre 3 dias antes | () cirurgia < 2 meses |
| () hepatopatia | () dça inflamatória/reumatológica |
| () uso atb ou infecções em tto | () não confirmação AVC/AIT |
| () neoplasia | () HSA |
| () coleta exames > 72h | |

Exames:

Creat _____
 PCR-US _____
 AUr _____
 Creat Urinaria _____
 RAC _____

8.6 CAPÍTULOS DE LIVRO

8.6.1 *Microalbuminúria e Risco Cardiovascular*



Microalbuminúria e risco cardiovascular

Helbert Lima, Anderson Roman Gonçalves e Roberto Pecoits Filho

Helbert Lima

Mestrando em Ciências da Saúde – Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, PUCPR

Professor Colaborador da Universidade da Região de Joinvile (UNIVILLE)

Anderson Roman Gonçalves

Doutor em Medicina pela FMUSP

Professor de Medicina da Universidade da Região de Joinvile (UNIVILLE)

Roberto Pecoits Filho

Doutor em Medicina pela FMUSP

Professor Adjunto do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – PUCPR

Correspondência:

Roberto Pecoits-Filho

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Rua Imaculada Conceição, 1155

Curitiba, PR 80215-901

Telefone/Fax: (41) 3271-1657

Email: r.pecoits@pucpr.br

Introdução

Desde o final década de 60 a microalbuminúria (MAU) vem sendo estudada como um indicador valioso de doença renal, com a descrição da presença de MAU em pacientes com nefropatia diabética [1]. A presença de albuminúria têm sido significativamente associada com o desenvolvimento de nefropatia diabética em pacientes com diabetes tipo 1 e 2 [2-6]. Da mesma forma, a presença de MAU representa um fator de risco fortemente relacionado com a progressão de doença renal crônica (DRC) também em outras doenças, especialmente a hipertensão arterial sistêmica. Além disso, o uso da MAU como um método de detecção precoce de pacientes com DRC incipiente e de múltiplas causas, tem sido incentivado na prática clínica [7-9].

No entanto, especialmente na última década, a microalbuminúria tem se destacado não apenas como um marcador de risco para DRC, mas como um importante indicador independente de risco cardiovascular [10]. Considerando que aproximadamente 20% dos eventos cardiovasculares ocorrem em pacientes sem fatores de risco tradicionais identificáveis [11], a busca por novos marcadores não tradicionais para doença cardiovascular (DCV) tem sido alvo de inúmeras pesquisas. Ainda é motivo de debate se a presença de MAU é um indicador de risco cardiovascular causal ou casual. O presente capítulo revisa o papel da MAU como ferramenta na avaliação de risco cardiovascular.

Definição de Microalbuminúria

A análise da excreção da albumina urinária tem sido feita através de métodos e formas de coleta nem sempre padronizadas. Durante a passagem da albumina para o espaço de Bowman, ela pode mudar sua configuração, produzindo moléculas não detectadas de uniformemente pelos métodos tradicionais. Acredita-se que a albumina passa através da barreira glomerular em uma quantidade aproximada de 0,1 a 0,6mg/dL (15 a 800 mg/dia) em homens. A maior parte desta albumina é reabsorvida pelas células tubulares proximais, onde receptores, particularmente megalina e cubulina, transferem a albumina para o sistema vacuolar lisossomal intracelular [12]. A albumina que segue pelos demais segmentos tubulares praticamente não é reabsorvida e pode ser detectada (de forma variada) por diferentes ensaios. Tradicionalmente, o uso de fitas reagentes para detecção de proteínas na urina são método semiquantitativos e pouco sensíveis para valores de albuminúria abaixo de 300mg/dL. Com isso, métodos mais sensíveis são indicados, tais como radioimunensaio (RIA), nefelometria, imunoturbidimetria, ELISA e HPLC (cromatografia líquida de alta performance). Esta última permite mensurar não apenas a albumina imunorreativa mas também a não-imunorreativa [9]. A definição dos valores de albuminúria mais utilizados estão representados na tabela 1, e dependem da metodologia e forma de coleta: 1. a razão entre as medidas de albumina e creatinina (RAC) em amostra isolada de urina; 2. a medida da albumina urinária em um volume urinário obtido dentro de um período de tempo definido (ex.: 12 horas noturnas ou diurnas); 3. a medida da albuminúria em coleta de urina de 24 horas, sendo esta última considerada como padrão ouro. Na prática clínica, o uso da dosagem de albumina em amostra isolada da primeira urina da manhã, ou mesmo em amostra aleatória, corrigindo a questão dilucional desta pela determinação da razão da albumina/creatinina da amostra, têm sido aceita como método confiável para a análise da MAU [13-15]. Em relação à microalbuminúria de 24 horas, a RAC demonstra uma sensibilidade em torno de 77 a 99% e uma especificidade de 80 a 100% [16].

Prevalência de Microalbuminúria

A MAU é bastante prevalente na população diabética, podendo chegar a estar presente em 30 a 40% dos pacientes com a doença. Já em indivíduos hipertensos, sem diabetes melitos (DM), a prevalência de MAU pode variar de 7 a 71 % [17, 18]. Da mesma forma, um estudo realizado na Ásia, que avaliou 5.549 indivíduos com HAS e DM tipo 2, detectou 40% de MAU e 19% de macroalbuminúria [19]. Esta maior prevalência também foi demonstrada em um estudo multicêntrico com 24.151 indivíduos diabéticos de 33 países agrupados conforme a etnia [1]. Neste estudo, a prevalência global de normo, micro e macroalbuminúria foi de 51%, 39% e 10 %, respectivamente, e a maior prevalência de RAC foi demonstrada em pacientes asiáticos e hispânicos. Já um estudo populacional que avaliou 22.244 participantes (Third National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III) verificou uma prevalência 7,8% de MAU em uma amostragem da população americana com mais de 6 anos de idade. Neste estudo, a prevalência de MAU nos diabéticos foi de 28,8% e de 16% nos hipertensos [20]. Finalmente, na análise do período basal de um estudo de intervenção [21] que mensurou a relação albumina/creatinina em urina de amostra de 3.498 pacientes diabéticos e 5.708 pacientes sem diabetes que apresentavam um evento cardiovascular prévio e/ou no mínimo um fator de risco para DCV, a MAU foi detectada em 32,2% dos pacientes com diabetes e em 14,7% nos indivíduos sem diabetes. Variáveis como idade, tabagismo, relação cintura-quadril, hipertensão, diabetes, hipertrofia ventricular esquerda e doença vascular foram preditores independentes para a ocorrência de MAU.

Mecanismos fisiopatológicos da MAU e DCV: disfunção endotelial e aterosclerose.

A barreira glomerular é complexa e ainda não totalmente compreendida, e o achado de albuminúria é um marcador da perda de seletividade desta barreira. O endotélio do capilar glomerular é parte fundamental na barreira glomerular e sua disfunção pode justificar a MAU [22]. A doença aterosclerótica seria um marcador clínico desta endotelial, que poderia estar ocorrendo simultaneamente a nível sistêmico. Desta forma, a relação entre MAU e doença aterosclerótica refletiria uma disfunção endotelial generalizada, a qual estaria associada a diversos mecanismos promotores de lesão vascular, entre eles: fatores de risco tradicionais como dislipidemia, hiperglicemia, tabagismo, obesidade; e fatores de risco não tradicionais como biomarcadores próinflamatórios (proteína C reativa, fibrinogênio, interleucina 6 e moléculas de adesão celular) e o marcadores procoagulatórios (fator VIII e D-dímero) [23]. Nestes casos, as funções da célula endotelial podem ser comprometidas, tais como a regulação da hemostasia e da fibrinólise, a ativação vasomotora, a permeabilidade a macromoléculas, a adesão leucocitária, a indução da proliferação vascular das células musculares lisas e a síntese de óxido nítrico. Essa disfunção endotelial pode, ao menos hipoteticamente, associar a MAU com a DCV [24]. A MAU refletiria a disfunção endotelial na barreira glomerular, associada ao estado do endotélio no restante do organismo em resposta a presença de variados fatores de risco, justificando a associação com eventos cardiovasculares.

Um estudo realizado em indivíduos idosos avaliou a vasodilatação mediada por fluxo (VMF) da artéria braquial dependente de óxido nítrico, como método de detectar disfunção endotelial. Os indivíduos foram divididos de acordo com a presença ou não de MAU. Houve uma associação inversa entre a vasodilatação da artéria braquial e os níveis de MAU, independente da presença de diabetes [25]. Outro estudo de coorte em 631 pacientes com DCV comparou a associação de MAU e doença arterial periférica (DAP) [26], assumindo que a DAP seja um marcador de aterosclerose generalizada. Neste estudo, uma análise de 5 anos de seguimento evidenciou que a MAU e a DAP foram fortemente associadas com a mortalidade cardiovascular. Contudo somente 25% dos indivíduos com MAU também apresentavam DAP e vice-versa. Em indivíduos com doença coronariana estável, a presença de MAU foi fortemente associada com a mortalidade de qualquer causa e com morte cardiovascular [27]. Entretanto, não está definido se a associação entre MAU e aterosclerose poderia refletir um fator etiológico comum, uma vez que ambos associam-se com muitos fatores de risco para DCV tais como idade avançada, sexo masculino, HAS, DM, fumo, obesidade, dislipidemia e hiperhomocisteinemia [24].

Outra hipótese plausível seria a associação entre MAU e anormalidades do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), conhecida como hipótese de Steno. Segundo a hipótese, ativação do SRAA, com ações da angiotensina II via receptores do tipo 1, promoveriam disfunção endotelial e aterosclerose. Isso ocorreria através da indução da síntese e da liberação de interleucina 6, do aumento da geração de espécies de oxigênio reativo, da indução de receptores para oxidação de lipoproteínas de baixa densidade e da indução de moléculas de adesão [19]. Esse mecanismo seria justificado pela resposta clínica favorável de redução da proteinúria e redução no risco de progressão para DRC observada com o uso dos inibidores do SRAA [28, 29]. Outra possibilidade para explicar a relação da MAU com o risco de DCV aumentaria seria a associação entre disfunção endotelial e inflamação crônica. Neste caso, a proteinúria poderia ser um reflexo do estado de inflamação crônica. Contudo, estudos que examinaram esta hipótese observaram que MAU, disfunção endotelial e infamação baixo-grau, foram todas de forma independente associadas com risco para DCV [24].

Doença Cardiovascular e MAU: marcador ou indicador de risco

Ainda não se pode afirmar categoricamente que a MAU seja um fator de risco para DCV (já que não foi demonstrado que a redução da albuminúria isoladamente se associa com redução de mortalidade), mas certamente a MAU está bem definida como um significativo marcador independente de desfechos cardiovasculares [27]. Fatores de risco são definidos como variáveis que são causalmente relacionadas à DCV, enquanto que marcadores de risco são variáveis que estão indiretamente associadas com a DCV [24]. Com relação à estratificação de risco, ambos indicadores ou fatores de risco são clinicamente relevantes, uma vez que a questão da causalidade pode ser irrelevante frente a predição de risco por si só.

A análise de 3000 pacientes oriundos do banco de dados do Strong Heart Study falores com RAC inferior a 30mg/g, valores considerados “normais”, evidenciou uma correlação positiva crescente entre cada quartil e a incidência de eventos cardiovasculares. Quando ajustado para os demais fatores de RCV tradicionais, os dois últimos quartis (5,4 a 10,2 e 10,2 a 30mg/g) apresentavam 41% e 72% maior risco de DCV, bem como 118% e 199% maior risco para morte por DCV, respectivamente [30].

A presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) também está associada com MAU e DCV. Um estudo com 880 pacientes diabéticos tipo 2 a presença de albuminúria mostrou correlação positiva com a massa ventricular esquerda, definida de acordo com critérios eletrocardiográficos [31]. Em um estudo com pacientes hipertensos estágio 1 a 3, a MAU foi encontrada em 23% dos pacientes, os quais tiveram

maior prevalência de HVE excêntrica ou concêntrica (média de 26%-30% vs 9%, $p < .001$) [32]. Esta associação foi independente da idade, presença de diabetes, tabagismo, etnia e da pressão arterial sistólica. Em pacientes em fase aguda após IAM, a MAU foi pesquisada no primeiro e no terceiro dia após a internação e no sétimo dia após a alta hospitalar [33]. A MAU foi mais alta no grupo com IAM do que no grupo controle tanto no primeiro quanto no terceiro dia. A taxa de mortalidade aumentou progressivamente com o aumento dos níveis de MAU, a qual foi o melhor preditor de mortalidade intrahospitalar, mesmo quando comparada aos índices da ecocardiografia.

Como resultado da evidência gerada, diretrizes importantes reconhecem o valor da albuminúria como marcador de risco para DCV. O Seventh Report of Joint National Committee (JNC-7) reconheceu a MAU e a taxa de filtração glomerular estimada abaixo de 60ml/min como fatores maiores de risco para DCV. Da mesma forma, as diretrizes do European Society of Hypertension - European Society of Cardiology (ESH-ESC) para manejo da HAS consideram o aumento discreto da creatinina sérica (1,3-1,5mg/dL em homens e 1,2-1,4 mg/dL em mulheres) e presença de MAU como marcadores de lesão em órgão-alvo. Além disso, valores de creatinina sérica elevados ou presença de proteinúria são considerados como condições clínicas associadas entre si. De fato, o estudo INSIGHT (International Nifedipine GITS study : Intervention as a goal in Hypertension Treatment) avaliou o papel da proteinúria como um fator de risco independente de DCV, demonstrando que a presença de proteinúria é indicador de risco CV similar à presença da elevação da creatinina plasmática ou da existência de IAM prévio [34].

Finalmente, o estudo HOPE, envolvendo pacientes com e sem diabetes, com risco de DCV elevado, divididos por quartis de RAC, permitiu observar que, para o último quartil ($RAC > 1,62\text{mg}/\text{mmol}$), o risco relativo de desfecho primário cardiovascular foi 1,97 vezes maior quando comparado com o menor quartil de RAC. Além disso, para cada 0,4mg/mmol de aumento da RAC, o hazard ratio ajustado para evento CV, aumentava em 5,9% [35]

Associação de DCV em pacientes com microalbuminúria e DRC

Na ausência de queda da TFG, a detecção da MAU é considerada um marcador de lesão renal incipiente, com potencial de progressão para DRC em estágios avançados. Da mesma forma, diversos estudos relacionam a queda da TFG com a incidência aumentada de eventos cardiovasculares [36]. A associação de albuminúria e a ocorrência de disfunção renal de novo em um grupo de pacientes saudáveis após 4 anos de seguimento foi recentemente estudada. Este estudo com 6022 pacientes, mostrou que 4,2% dos pacientes haviam evoluído para uma $TFG < 60\text{ml}/\text{min}$, particularmente nos pacientes com níveis de albuminúria mais elevados. Após correção para demais fatores, a albuminúria permaneceu como um preditor independente da perda de função renal [37]. Em uma coorte de 1047 pacientes com HAS essencial, a prevalência de MAU e de proteinúria foram relacionadas à TFG. A prevalência de MAU e proteinúria aumentou significativamente nos pacientes com TFG abaixo de 60ml/min. Da mesma forma, MAU e proteinúria foram associadas com DM, redução da TFG, sexo masculino, idade acima 60 anos, ou presença de lesão em órgão-alvo associada. Estes achados contribuem para explicar o exponencial aumento no risco de DCV observado com a progressiva queda da função renal [34].

Associação de DCV em pacientes com microalbuminúria e DM.

Uma reanálise do estudo HOPE [38] considerou a albuminúria (definida como $RAC > 18\text{mg}/\text{g}$) um preditor de eventos CV e DRC. A presença de MAU na admissão à coorte foi associada com aumento do risco de eventos cardiovasculares em 1,83 vezes, para morte por todas as causas em 2,09 vezes e para hospitalização por insuficiência cardíaca em 3,23 vezes. Estas associações foram significativas mesmo após ajustes para idade, sexo, pressão sistólica e diastólica, relação cintura/quadril, DM e randomização para tratamento com ramipril. Neste estudo, aproximadamente 5 % dos pacientes com MAU sem DM e 20 % dos com MAU com DM desenvolveram proteinúria ou nefropatia dentro dos 4 anos de seguimento. Já o estudo Strong Heart Study demonstrou uma taxa de mortalidade para DCV 1,5 maior nos pacientes com DM com MAU e de 3,7 maior nos pacientes com DM com macroalbuminúria, em comparação com os pacientes sem MAU. Em outro estudo com esta mesma amostra de pacientes, a taxa de incidência de todos eventos CV aumentou significativamente com o aumento de cada quartil de RAC. Após ajustado para os demais fatores de risco CV tradicionais, os quartis 3 e 4 apresentam 41% e 72% maior risco de DCV e 118% e 199% para morte por DVC respectivamente. Na presença de DM, o quartil 4 tinha 57% maior risco de eventos CV. Quanto à morte por DCV, o risco aumentava no quartil 3 em 235% e em 321% no quartil 4 em relação aos outros dois quartis inferiores [30].

Associação de microalbuminúria e acidente vascular cerebral (AVC).

Um estudo populacional realizado com 23.630 participantes, composta por homens e mulheres com mais de 40 anos evidenciou uma prevalência de MAU de 11,6%, e a presença de MAU foi associada com a ocorrência de AVC nesta população, de forma independente com relações aos demais fatores de risco CV tradicionais. Os indivíduos com MAU tiveram um risco de desenvolver um AVC aproximadamente 50% maior que aqueles sem MAU. Além disso, nos pacientes com macroalbuminúria, o risco de um AVC foi

duas vezes maior, comparado com aqueles com normoalbuminúria [16]. De forma similar, a presença de MAU foi independentemente associada com espessamento das camadas íntima-média de artérias carótidas em indivíduos sem diabetes [39]. Esse espessamento é um fator de risco estabelecido tanto para AVC quanto para doença coronariana [40]. Outro estudo recentemente publicado avaliou a relação da MAU em pacientes não diabéticos com AVC [41], demonstrando que a prevalência de MAU no grupo com AVC agudo foi de 46,7%. Após análise de regressão logística, a MAU foi um preditor independente de mortalidade em 1 ano após o AVC isquêmico (OR=6.0; p=0,022; 95% CI =1,3-27,7).

Dados preliminares de uma coorte de pacientes com AVC, na cidade de Joinville, demonstrou que a queda progressiva da função renal, calculada por C-G ou por MDRD, foi associada por elevação progressiva da mortalidade nesta doença [42].

Conclusão

Não se pode afirmar definitivamente que a MAU seja um marcador de risco cardiovascular, apesar das evidências de que esteja associada a fatores de risco tradicionais e não tradicionais para o aparecimento da DCV. Da mesma forma, a albuminúria parece estar associada a disfunção endotelial sistêmica, um indicador precoce dentro da fisiopatologia da aterosclerose. No entanto, a presença da microalbuminúria é uma poderosa ferramenta na identificação daqueles pacientes que requerem uma intervenção agressiva para redução dos múltiplos fatores tradicionais (e não tradicionais) de risco CV. Além disso, a MAU tem baixo custo, é de fácil exequibilidade e pode propiciar uma ação preventiva precoce para evitar (ou postergar) eventos cardiovasculares. Novas evidências sobre o benefício da utilização da microalbuminúria do ponto de vista clínico são necessárias para embasar a implementação de protocolos que visem a identificação de pacientes sob risco de DCV, bem como avaliar estratégias de intervenção neste grupo de pacientes.

Bibliografia

- [1] Parving H-H, Lewis J, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker L. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients : a global perspective. *Kidney International*. 2006;69:2057-63.
- [2] Parving H, Oxenboll B, Svendsen P, Christensen J, Andersen A. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982;100:550-5.
- [3] Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med*. 1984;310:356-60.
- [4] Mogensen CE, Christensen C. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med*. 1984;311:89-93.
- [5] Basi S, Lewis J. Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular e renal outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:927-42.
- [6] Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Charles MA, Bennett PH. Assessment of risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch Intern Med*. 1991;151:1761-5.
- [7] Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese V. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1998;16:1325-33.
- [8] Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:S169-S72.
- [9] de Jong PE, Curhan GC. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria : public health perspectives. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2120-6.
- [10] Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002;106:1777-82.
- [11] Khot U, Khot M, Bajzer C, Sapp S, Ohman E, Brener S, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290(7):898-904.
- [12] Becker G. Wich albumin should we measure ? *Kidney International*. 2004;66(92):s16-s7.
- [13] Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137-47.
- [14] Harvey JN, Hood K, Platts JK, Deverajoo S, Meadows PA. Prediction of albumin excretion rate from albumin-to-creatinine ratio. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1597-8.
- [15] Hutchison AS, MacCuish AC. Albumin excretion rate, albumin concentration, and albumin/creatinine ratio compared for screening diabetics for slight albuminuria. *Clinical Chemistry*. 1988;34(10):2019-21.

- [16] Yuyun MF, Khaw K-T, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE, et al. Microalbuminuria and stroke in a British population : the European prospective investigation into cancer in Norfolk EPIC-Norfolk population study. *Journal of Internal Medicine*. 2004;255:247-56.
- [17] Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE) : a position paper of the national kidney foundation. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(5):1004-10.
- [18] Bohm M, Thoenes M, Danchin N, Bramlage P, La Puerta P, Volpe M. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals : the i-SEARCH global study. *J Hypertens*. 2007;25(11):2317-24.
- [19] Basi S, Lewis J. Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular and renal outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(6):927-46.
- [20] Jones C, Francis M, Eberhardt M, Chavers B, Coresh J, Engelgau M, et al. Microalbuminuria in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(3):445-59.
- [21] Yusuf S, Sleight P, Pogue J. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
- [22] Sorensson J, Fierlbeck W, Heider T, Schwarz K, Park DS, Mundel P, et al. Glomerular endothelial fenestrae in vivo are not formed from caveolae. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2639-47.
- [23] Ritz E. Renal dysfunction as a novel risk factor : microalbuminuria and cardiovascular risk. *Kidney International*. 2005;67(s93):s25-s8.
- [24] Stehouwer CDA, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease : analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2106-11.
- [25] Stehouwer CDA, Henry R, Dekker J, Nijpels G, Heine R, Bouter L. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery , flow-mediated vasodilatation in elderly individuals without and with diabetes : further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction - The Hoorn Study. *Kidney International*. 2004;66(92):s42-s4.
- [26] Jager A, Kostense P, Ruhe H, Heine R, Nijpels G, Dekker J, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects. Five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:617-24.
- [27] Solomon S, Lin J, Solomon C, Jablonski K, Rice M, Steffes MW, et al. Prevention of events with ACE inhibition (PEACE) investigators. Influence of albuminuria on cardiovascular risk in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2007;116:2687-93.
- [28] Ibsen H, Olsen MH, Watchell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension*. 2005;45:198-202.
- [29] de Alvaro F, Velasco O, Honorato J, Calvo C, Parrondo I. Microalbuminuria in hypertensive patients : Evaluation of one-year treatment with irbesartan. *Kidney International* 2005;67(93):s29-s34.
- [30] Xu J, Knowler WC, Devereux RB, Yeh J, Umans JG, Begum M, et al. Albuminuria within the "normal" range and risk of cardiovascular disease and death in american indians : the strong heart study. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:208-16.
- [31] Nobakhthighi N, Kamgar M, Bekheirnia M, McFann K, Estacio R, Schrier R. Relationship between urinary albumin excretion and left ventricular mass with mortality in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1187-90.
- [32] Watchell K, Palmieri V, Olsen M, Bella J, Aalto T, Dahlof B, et al. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *Am Heart J*. 2002;143(2):319-26.
- [33] Berton G, Citro T, Palmieri R, Petuccio S, De Toni R, Palatini P. Albumin excretion rate increases during acute myocardial infarction and strongly predicts early mortality. *Circulation*. 1997;96:3338-45.
- [34] Segura J, Campo C, Ruilope L. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Kidney International*. 2004;66(92):s45-s9.
- [35] Gerstein H, Mann J, Yi Q-L. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure and diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421-6.
- [36] Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, MacLeod B, Salem D, Griffith J, et al. Level of kidney function as a risk factor of cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney International*. 2003;63:1121-9.
- [37] Verhave J, Gansevoort R, Hillege H, Bakker S, De Zeeuw D, De Jong PE. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney International*. 2004;66(92):s-18-s21.
- [38] Mann J, Yi Q-L, Gerstein H. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. *Kidney International*. 2004;66(92):s59-s62.

- [39] Mykkanen L, Zaccaro D, O'Leary D, Howard G, Robbins D, Haffner SM. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects. The insulin resistance atherosclerosis study (IRANS). *Stroke*. 1997;28:1710-6.
- [40] O'Leary D, Polak J, Kronmal R, Manollos T, Burke G, Wolfson S. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.
- [41] Stowik A, Turaj W, Iskra T, Strojnik J. Microalbuminuria in nondiabetic patients with acute ischemic stroke : prevalence, clinical correlates, and prognostic significance. *Cerebrovascular Diseases*. 2002;14:15-21.
- [42] Gonçalves A, Lima H, Moro C, Longo A, Pecoits R, Cabral N. Renal Insufficiency is associated with mortality in stroke patients - analysis of a Brazilian cohort World Congress of Nephrology. Rio de Janeiro: Book of Abstracts 2007:149.

Tabela 1 - Classificação da excreção anormal de albumina urinária

	Albumina Urina 24 horas (mg/24h)	Albumina Urina Noturna 12 h (µg/min)	Amostra isolada de urina		
			Albumina	Sexo	Relação albumina/creatinina mg/mmol
Normal	< 15	< 10	< 10	M	< 1,25
				F	< 1,75
Normal Alto	15 a < 30	10 a < 20	10 a < 20	M	1,25 a 2,5
				F	1,75 a 3,5
Microalbuminúria	30 a < 300	20 a < 200	20 a < 200	M	2,5 a < 25
				F	3,5 a < 35
Macroalbuminúria	> 300	> 200	> 200	M	> 25
				F	< 35

8.7 RESUMOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS

8.7.1 World Congress of Nephrology 2007 – Rio de Janeiro – Brasil/2007

Renal insufficiency is associated with mortality in stroke patients - analysis of a Brazilian cohort

A. R. R. Goncalves*¹, H. Lima¹, C. Moro², A. Longo¹, R. Pecoits³, N. Cabral¹
¹Department of Medicine, Univille, Universidade da Regiao de Joinville, ²Stroke Unit, Hospital Municipal São José, Joinville, ³Nephrology Division, Pontificia Universidade Catolica do Parana, Curitiba, Brazil
 S-PO-0372

Introduction: The predictors of stroke mortality are age, presence of coma and type of stroke. A few studies tried to correlate stroke mortality with renal function, assuming it as another cardiovascular risk predictor. The aim of the present study is to verify the mortality in a Brazilian cohort of stroke patients according to glomerular filtration, calculated by Cockcroft-Gault equation (CG).

Methods: All the epidemiological data bank of the Joinville Stroke Study, an ongoing prospective observational study, were used. The estimated creatinine clearance (CrCl) was calculate by CG. The frequency of CKD stage 3 to 5 (DOQI,2002) was described. Also, the pt were divided by quartiles of the CrCl. For each CrCl quartile the mortality was calculated. Fisher test was used for statistical analysis.

Results: From a total of 930 patients (pt), 52,9% were male, age was 66.2±13.5 years, serum creatinina (SCr, mg/dl) was 1.04±0.69 and self declared race was black in 4,5%. Total mortality was 21.2% (197/930). It was possible to calculate CG in 887 pt. CrCl under 60 ml/min (CKD stage 3 to 5) was found in 309 pt (35.2%). Mortality of this group was higher than those CrCl above or equal to 60 ml/min (23.3% vs 17.6%, p = 0.027). The results for the CrCl quartiles are shown in the table.

Table:

CrCl Quartile (ml/min)	CrCl range (ml/min)	total (n) %	mortality (n)	age years	SCr mg/dl
127.1 ± 31.1	97.3 - 274.6	220	18.2 (40)	54.6 ± 11.9	0.7 ± 0.2
83.0 ± 7.8	70.4 - 97.3	219	16.4 (36)	64.3 ± 10.5	0.9 ± 0.2
61.2 ± 5.7	51.6 - 70.2	219	16.9 (37)	69.7 ± 10.6	1.0 ± 0.2
38.3 ± 10.1	6.3 - 51.6	219	26.9 (59)*	75.6 ± 10.8	1.6 ± 1.2

SCr, serum creatinine; results are mean ± SD; *p <0.05 vs all others quartiles

Conclusion: Risk factors for renal insufficiency and stroke are similar. This study showed that renal insufficiency is common in stroke pt. Those with a renal function in CKD stage 3 to 5 or in the lowest quartile had increased mortality. Based on these data, renal insufficiency should be assumed as a risk factor for mortality in stroke pt. More studies are necessary to explain this association

8.7.2 World Congress of Nephrology 2007 – Rio de Janeiro – Brasil/2007

Hypoglycemia in diabetic patients in hemodialysis - is there a role for sucrose?

A. Martins¹, E. S. Ribeiro², M. C. Zimmermann², M. Scheidemantel³, H. N. Lima³, A. R. R. Gonçalves*⁴

¹Nutrition, ²Nurse, ³Medical, Clinica de Nefrologia de Joinville, ⁴Department of Medicine, Univille, Universidade da Região de Joinville, Joinville, Brazil
S-PO-0470

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is the leading cause of chronic renal failure. Diabetic patients (pt), specially those receiving insulin, can have hypoglycemia during the hemodialysis (HD) session. Some authors advice to use HD solutions with glucose, in order to avoid hypoglycemia, however in Brazil glucose-free dialysis is the standard. In some facilities, it's common to allow the patients to have a meal during the HD. It's not clear how sucrose changes the glycemia in diabetic patients fed during HD. Also, there is no data about using meal with sucrose to prevent hypoglycemia. The purpose of this study is to evaluate variations on glycemic levels in DM pt having a meal with sucrose (SUG) in comparison with the same meal with saccharin/cyclamate (SAC) during HD sessions.

Methods: 11 DM pt in HD (8 male), mean age 62.8±8.4, all but one using insulin as part of the DM treatment, in HD for 20.7±7.3 months, received a standard meal 1h after the beginning of HD. During 3 HD, the sweetener was 5g of SUG (total lunch 260 kcal). The next 3 HD SAC was used instead SUG (total lunch 240 kcal). In a total of 64 HD sessions, all pt had their glycemia (Gs) measured by Accu-Chek Advantage II (Roche Diagnostics) right at the beginning of the session (G1), 5-10 min after meal (G2) and at the end of the session (G3), resulting in 190 glucose tests. Any symptomatic hypoglycemia was noted. Chi-square test was used to statistical analysis

Results: G2 or G3 under 70 mg/dl was observed 8 times (6.3%), however symptomatic hypoglycemia was only observed twice (1 SUG, 1 SAC, 2.4%). Hyperglycemia (Gs > 180 mg/dl) was observed in 29.7% of the tests, from those 77.8% in only 3 pt. There was no difference between SUG and SAC in G1 or G2. The SUG group had significant more hyperglycemias (36.4% vs. 17.2%, p<0.05, chi-square) at G3; relative risk 2.1(0.8-5.2). Results are summarized in the table

Table:

	SUG(33)	SAC(31)	p
G1 < 70	4	2	0.2184
G1=>180	12	7	0.1139
G2 < 70	4	2	0.2184
G2=>180	10	5	0.0985
G3 < 70	1	1	0.463
G3=>180	12	5	0.0461
Clinical hypoglycemia Glucose,mg/dl	1	1	

Conclusion: Meal with SUG during HD didn't decrease the hypoglycemic events, which were unusual. However, SUG increased hyperglycemia frequency at the end of HD. Based on these findings the use of SUG as a meal sweetener during HD should not be recommended in HD DM pt.

8.7.3 II Congresso Sul brasileiro de Nefrologia – Bento Gonçalves – Rio Grande do Sul – Brasil/2007

Comportamento alimentar “um ato social” e relação com estado nutricional

Viviana Teixeira Henriques (Universidade Federal do Paraná),
Helbert Lima (Clínica de Nefrologia de Joinville), Gisele
Fernandes Furtado (Clinica de Nefrologia LTDA)
J Bras Nefrol – volume 29 – num 3 – supl.3 – setembro 2007.

O comportamento alimentar tem influências que vão muito além da questão nutricional, portanto não consumimos tudo o que é biologicamente comestível. O que se come, quanto, quando, como e com quem se come são procedimentos que compõem o ato alimentar e interferem no estado nutricional de indivíduos. O objetivo desse estudo foi verificar se existe diferença entre comportamento alimentar dos pacientes de hemodiálise de acordo com o estado nutricional. Estudo transversal com 35 pacientes em hemodiálise divididos em 2 grupos: $IMC \leq 24,99 \text{ Kg/m}^2$ (grupo 1) e $\geq 25,00 \text{ Kg/m}^2$ (grupo 2). Realizadas avaliações antropométricas e classificação nutricional, dietéticas (questionário sobre comportamentos alimentares: mastigação, alteração gustativa, compulsão alimentar, companhia durante as refeições, número de refeições e QFA) e sintomas clínicos. Utilizados teste t e teste exato de Fisher. A idade mediana dos indivíduos de 52 anos (17-90) 74% masculino. O tempo em diálise foi de $31,54 \pm 26,42$ meses. Quando comparados os grupos foi apresentada diferença estatística nos dados antropométricos. O grupo 1 apresentou % adequação ao p50 - PCT: $87,05 \pm 32,90$ CB: $84,31 \pm 10,37$ e CMB: $89,49 \pm 11,86$ – desnutridos e o grupo 2 PCT: $137,00 \pm 87,05$ e CB: $109,72 \pm 14,35$ – obesos CMB: $110,53 \pm 11,94$ – eutróficos. No QFA foi observado maior consumo de embutidos, miúdos e chimarrão ($p=0,047$) pelo grupo 2. O consumo de carnes, verduras, leite e doces teve frequência semelhante. Dos dados relativos a comportamento alimentar o grupo 2 apresentou maior número de pacientes que não apresentavam boa mastigação ($p=0,015$), relatavam compulsão alimentar, não possuíam companhia nas refeições e realizavam menor número de refeições/dia. Em contrapartida o grupo 1 apresentou indivíduos com alteração gustativa, não visto no grupo 2 e houve maior queixa de astenia ($p=0,032$). O comportamento alimentar engloba questões subjetivas. O excesso de ingestão dietética que causa a obesidade pode estar ligado a comportamentos relacionados ao comedor solitário publicidade dos alimentos e estilo de vida. Alteração gustativa pode significar diminuição do sabor e do prazer de se alimentar conduzindo ao consumo insuficiente e desnutrição. . A educação nutricional deve ser construída consciente de que alimentar-se é um ato social e isto pode influenciar o estado nutricional e a qualidade de vida.

8.7.4 Renal Week- American Society of Nephrology: Annual Meeting- Philadelphia - Pennsylvania/2008

Albuminuria, but not low eGFR, is a strong predictor of mortality and recurrence after first-ever stroke

Helbert N Lima, MD*1,2, Anderson RR Goncalves, MD, PhD2, Norberto Cabral, MD, PhD2 and Roberto Pecoits-Filho, MD, PhD1. 1Nephrology, Pontificia Universidade Catolica do Parana, Curitiba, Brazil and 2Stroke Unit, UNIVILLE, Joinville, Brazil. Abstract Number: 555190

Body: Stroke is a major cause of mortality in industrialized countries and the traditional factors used in the evaluation are not able to fully explain this burden. The analysis of the impact of factors related to renal function, may lead to a more efficient identification of patients at the risk. In this study, we evaluated estimated glomerular filtration rate (eGFR), albuminuria and C-reactive protein (CRP) in a large study cohort of patients with stroke as a risk predictor for recurrence and/or mortality. JOINVASC is a prospective and observational study that recruited subjects with first-ever stroke. In addition to the traditional analysis of risk stratification, CRP, albumin-to-creatinine (ACR) ratio and eGFR (MDRD-simplified formula) were evaluated. The threshold for risk of new CVA or death (analyzed as composite endpoints) were defined through ROC curve. Between March 2005 to March 2008, 207 patients (57% males, 64 13 years-old, 75% of hypertensive, 25% of diabetics) with first-ever stroke were included. After 19 11 months of follow up, 30 deaths and 12 new CVA occurred. In the univariate analysis, in addition to age, LDL, diabetes, atrial fibrillation and previous myocardial infarct, inflammation (CRP 0.5mg/dL; $p=0.009$), eGFR 55ml/min/1.73m ($p=0.03$) and ACR >17mg/g ($p=0.01$) were associated with the composite endpoints. In a multivariate model, age >65 ($p=0.004$), ACR >17mg/g ($p=0.04$) and CRP>0.5mg/dL ($p=0.005$), but not reduced eGFR were independently associated with composite outcome. In patients with stroke, inflammation and albuminuria add significant predictive power to traditional risk factors. Studies including inflammation and albuminuria as risk factors are necessary to explore those associations and to guide specific care in patients with stroke.

8.7.5 World Congress of Nephrology 2009 - Milan - Italy/2009

Albuminuria, but not low eGFR, is a strong predictor of mortality and recurrence after first-ever stroke.

Lima, HN; Gonçalves, ARR; Cabral, N; Pecoits-Filho, R.

Intr.: The cardiovascular diseases (CD) represent the main death cause in patients with chronic kidney disease (CKD). Among the manifestations of CD, the cerebral vascular accident (CVA) represents the third largest death cause in the whole world and the main cause of physical incapacity in people with more than 60 years old. In Brazil, the CVA has been the most frequent cause of death in all areas of the country. The association between the markers of CKD and CVA has not been well established in this population. We evaluated the albuminuria levels (AUr) and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in relation to the others cardiovascular risk factor (CRF) and as a risk predictor for new event and/or mortality in a study cohort Brazilian of stroke.

Methods: JOINVASC is a prospective and observational study of stroke with 1719 subjects that has been conducted in Joinville – Brazil. In our study we included all patients belong to this cohort with diagnostic of first-ever stroke - transitory ischemic attack (TIA), ischemic or hemorrhagic CVA (ICVA and HCVA) and with blood and urine samples drawn within 72 hours after begin of the symptoms. We excluded patients with history of recent clinical infection; hepatic, chronic inflammatory and cancerous disease; surgery or major trauma in the previous month and obvious signs and clinical evidence of infection. The CRF evaluated were age, race, body mass index, CVA type, smoking status, alcohol consumption, C-reactive protein high-sensitivity (CRP-HS, mg/dL); presence of hypertension, diabetes, hypercholesterol, atrial fibrillation (AF) and previous CVD. The AUr was measured by albumina-to-creatinine ratio (ACR, mg/g) in a random morning spot urine sample and Crockroft-Gault (CG, ml/min) formula adjusted for a 1,73m² body surface area was used to estimate to GFR. The cut point values of CRP-HS, AUr and eGFR associated with larger probability of new CVA or death as outcome composite in the analysis were defined through ROC curve.

Results: Between March 2005 to December 2007, 209 patients (57% men, 64,±13 years-old) with first-ever stroke were included. The baseline characteristic shown 18% with BMI ≥30, 94% white, 75% had ICVA and 9% HCVA, 75% with hypertension and 26% with diabetes, 40% with previous CVD (angina, myocardial infarction or transient ischemic attack), 57% smoking, 28% with hypercholesterolemia and 15% with AF. Microalbuminuria (30-300mg/g) was present in 44% and 38% had eGFR ≤60. In the univariate analysis values of CRP-HS ≥ 0,25 (p<0,001); age > 65 years (p<0,001); eGFR ≤ 50 (p=0,001); diabetes (p=0,015) and AF (p<0,001) presence; alcohol intake (p=0,001) and ACR >17 (p=0,01) were associated with new CVA and/or death after first event (Log-rank test, p<0,05). In a multivariate model, AF (p=0,023), ACR >17(p=0,011), CRP-HS >0,25 (p=0,002) were independently associated with composite outcome with hazard ratio of 2.94, 4.95 and 7.00 respectively.

Conclusion: The albuminuria presence, even in values below considered as reference to microalbuminuria, AF and CRP-HS demonstrated strong relationship with the death occurrence or new events after the first episode of CVA.