

**HELBERT DO NASCIMENTO LIMA**

**Impacto da taxa de filtração glomerular  
estimada na sobrevida a longo prazo após  
acidente vascular cerebral isquêmico**

**Orientador: Dr Roberto Pecoits-Filho**

**Coorientador: Dr Anderson Ricardo Roman Gonçalves**

**Curitiba**

**2011**

**HELBERT DO NASCIMENTO LIMA**

# **Impacto da taxa de filtração glomerular estimada na sobrevida a longo prazo após acidente vascular cerebral isquêmico**

Tese apresentada 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 Doutor em Ciências da Saúde.

**Orientador: Dr Roberto Pecoits-Filho**

**Coorientador: Dr Anderson Ricardo Roman Gonçalves**

**Curitiba**

**2011**

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

L732i 2011	<p>Lima, Helbert do Nascimento</p> <p>Impacto da taxa de filtração glomerular estimada na sobrevida a longo prazo após acidente vascular cerebral isquêmico / Helbert do Nascimento Lima ; orientador, Roberto Pecoits-Filho ; coorientador, Anderson Ricardo Roman Gonçalves. – 2011. 91 f. ; 30 cm</p> <p>Tese (doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2010 Inclui bibliografias Texto em português e inglês</p> <p>1. Acidente vascular cerebral. 2. Taxa de filtração glomerular. 3. Insuficiência renal crônica. 4. Sistema cardiovascular – Doenças. 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.</p> <p>CDD 20. ed. – 616.12</p>
---------------	---



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 TESE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE DOUTORADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO PARANÁ**

Aos dezoito dias do mês de abril de 2011, realizou-se a sessão pública de defesa de tese  
"IMPACTO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA NA SOBREVIVÊNCIA A  
LONGO PRAZO APÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO" apresentada por  
HELBERT DO NASCIMENTO LIMA para obtenção do título de doutor; 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	
Dr. Alexandre Manoel Varela (PUCPR)	
Prof. Dr. Mauricio de Carvalho (PUCPR)	
Prof. Dr. João Egídio Romão Junior (USP)	
Prof. Dr. Norberto Luiz Cabral (UNIVILLE)	

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: Aprovado  
Dr. Alexandre Manoel Varela                      Conceito: Aprovado  
Prof. Dr. Mauricio de Carvalho                      Conceito: Aprovado  
Prof. Dr. Joao Egídio Romão Junior                      Conceito: Aprovado  
Prof. Dr. Norberto Luiz Cabral                      Conceito: Aprovado  
Conceito Final: Aprovado

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 e querida esposa, Roxele  
aos meus filhos, Camila e Pedro Henrique.*

## **Agradecimentos**

A construção de uma tese é um produto coletivo, a despeito de sua redação e responsabilidade serem um processo individual. Esta tese é um marco em minha vida, não apenas pelo seus achados e conteúdo, mas pelos amigos que ganhei ao longo de sua elaboração.

Aos meus professores da graduação que foram exemplos de mestres e me inspiraram a buscar o sonho de querer ser um pesquisador.

Aos amigos adquiridos ao longo do curso de pos-graduação da PUC-PR.

Ao amigo Marcos Scheidemantel pelo incentivo, apoio e companheirismo. As boas risadas nas horas de desespero e desânimo.

Ao amigo e pesquisador Dr Norberto Cabral, por sua cooperação e apoio incondicional para a realização desse estudo.

Tive a felicidade de ter amigos como orientadores. Isto sem dúvida tornou minha caminhada neste processo de doutoramento muito mais prazerosa. Sou grato ao Dr Anderson Roman pela coragem e paciência de mais uma vez se envolver e orientar-me nesse trabalho mesmo estando longe. Seu apoio, disponibilidade e conselhos foram imprescindíveis para o sucesso do mesmo. Sou grato ao Dr Roberto Pecoits por nunca desistir de me incentivar a alcançar muito além daquilo que eu mesmo sonhava. Foi sempre um orientador presente, parceiro e brilhantemente capaz. Estes dois genuínos amigos sempre me permitirão citá-los com um imenso orgulho de terem sido meus orientadores.

Ao amigo e pesquisador Dr El-Nahas por acreditar muito nas potencialidades desse estudo. Abriu meu olhos para entender o quanto a boa prática clínica da nefrologia é importante na minha formação como futuro pesquisador.

À Márcia Olandoski e ao Jarrod Franklyn pela paciência em me explicar estatística de uma forma clara.

Aos meus amigos que durante este longo período souberam entender minhas ausências e foram ótimos em demonstrar interesse por aquilo que eu estava estudando, mesmo quando isto não era tão real.

A todos estes sou profundamente grato.

*“ A nossa maior glória não reside no fato de nunca  
caírmos, mas sim em levantarmo-nos sempre depois de  
cada queda”*

*Confúcio*



## RESUMO

Lima, H. N. **Impacto da taxa de filtração glomerular estimada na sobrevida a longo prazo após acidente vascular cerebral isquêmico**. 2010. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde)–Pontifícia Universidade Católica, Curitiba, Paraná, 2010.

Introdução e Objetivos: A doença renal crônica (DRC) tem sido associada a uma maior mortalidade após um acidente vascular cerebral (AVC). O envelhecimento aumenta tanto a prevalência de AVC quanto a de DRC. No entanto acredita-se que a idade avançada pode limitar o impacto da DRC como um preditor de mortalidade após AVC. Nós investigamos se a redução da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada é um preditor de morte em diferentes grupos etários após AVC isquêmico.

Métodos: Foram acompanhados 871 pacientes (55% homens, média de idade de  $66\pm 13$  anos) com AVC isquêmico admitidos em hospitais de Joinville/Brasil e que estavam vivos após 30 dias do evento. A TFG foi estimada por meio de fórmula matemática (CKD-EPI,  $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) e avaliada como um preditor de mortalidade geral após o evento cerebral em um modelo de regressão de Cox ajustado para outros fatores de risco cardiovasculares tradicionais em toda a amostra da coorte e estratificada por idade (maior e menor do que 65 anos).

Resultados: Houve 119 (14%) mortes durante  $22\pm 14$  meses (mínimo 7 e máximo 42 meses). A TFG estimada média foi de  $74\pm 29$ . Dos pacientes, 316 (36%) apresentavam uma TFG estimada  $<60$ . Na análise univariada de toda a amostra, o aumento da idade, a presença de hipertensão arterial sistêmica, de fibrilação atrial crônica ou de um AVC prévio, bem como de uma TFG estimada  $<60$ , foi associada a uma maior mortalidade. Já níveis aumentados de índice de massa corporal e consumo de álcool foram considerados como fatores protetores. Na análise multivariada apenas o aumento da idade, o AVC prévio e a fibrilação atrial crônica foram independentemente relacionados com o desfecho. Quando estratificada por idade, a TFG  $<60$  foi a única e independente variável associada com a mortalidade nos indivíduos com menos de 65 anos. Já, no grupo com mais de 65 anos, a idade, a presença de AVC prévio e a fibrilação atrial crônica continuaram independentemente associadas com o desfecho.

Conclusão: A redução da TFG estimada é um independente preditor de morte após AVC isquêmico em indivíduos com menos de 65 anos. As medidas de proteção renal devem ser analisadas quanto ao impacto no prognóstico desses pacientes.

## ABSTRACT

Lima, H. N. **Impact of estimated glomerular filtration rate on long-term survival after ischemic stroke**. 2010. (Doctoral thesis)–Pontificia Universidade Católica, Curitiba, Paraná, Brazil, 2010.

Background and objectives: Low estimated glomerular filtration rate (eGFR) is associated to high prevalence of events and mortality due to cardiovascular cause. Ageing is well known as a predictor of death after stroke. Age directly influences eGFR, what can limit the association between low eGFR and mortality risk after stroke. We investigated if low eGFR can be a predictor of death in different age groups after ischemic stroke.

Design, setting, participants, and measurements: We evaluated and followed 871 unselected and consecutive patients with ischemic stroke that survived more than 30 days (55% men, mean age of  $66\pm 13$  years) recruited in a prospective cohort study from March 2005 to December 2007 in Joinville/Brazil. We analyzed traditional cardiovascular risk factors and estimated glomerular rate (eGFR) by CKD-EPI formula as predictors of mortality for the whole cohort population and stratified by age (younger or older than 65 years-old) in a Cox proportional hazards regression model.

Results: There were 119 (14%) deaths during the follow up ( $22\pm 14$  months, range between 7 and 42 months). The mean eGFR was  $74\pm 23$  ml/min/ $1.73\text{m}^2$ . Three hundred sixteen patients (36%) presented with eGFR lower than 60. For whole population, higher age, hypertension, chronic atrial fibrillation, previous stroke and eGFR lower than 60 ml/min/ $1.73\text{m}^2$  were associated with death after stroke in the univariate analysis; while higher BMI levels and alcohol intake were all protective factors. In a multivariate analysis higher age, previous stroke and chronic atrial fibrillation were independently associated with the outcome, but the low eGFR level was not. When stratified by age groups, eGFR $<60$  ml/min/ $1.73\text{m}^2$  was the single and independent predictor associated to death in individuals younger than 65 years-old while for older people chronic atrial fibrillation and previous stroke continued associated to the outcome in the multivariate analysis.

Conclusion: Impaired renal function is an independent predictor of death after ischemic stroke in people younger than 65 years-old. Further studies should consider the impact of renal protective measures in the prognostic after ischemic stroke in these patients.

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AF** – *atrial fibrillation*  
**AIT** – acidente isquêmico transitório  
**AO** – atestado de óbito  
**AVC** – acidente vascular cerebral  
**BMI** – *body mass index*  
**C-G** – Cockcroft-Gault formula  
**CID** – código internacional de doenças  
**CKD** – *chronic kidney disease*  
**DAC** – doença arterial coronariana  
**DCV** – doença cardiovascular  
**DM** – diabetes mellitus  
**DRC** – doença renal crônica  
**ECG** – eletrocardiograma  
**ECV** – eventos cardiovasculares  
**eGFR** – *estimated glomerular filtration rate*  
**FA** – fibrilação atrial  
**GFR** – *glomerular filtration rate*  
**HAS** – hipertensão arterial sistêmica  
**HMSJ** – Hospital Municipal São José  
**HSA** – hemorragia subaracnoidea  
**IAM** – infarto agudo do miocárdio  
**IC** – insuficiência cardíaca  
**IHD** – *ischemic heart disease*  
**MAU** – microalbuminúria  
**MDRD** – *modification of diet in renal disease formula*  
**NIHSS** – *National Institutes of Health Stroke Scale*  
**OMS** – Organização Mundial da Saúde  
**TFG** – taxa de filtração glomerular  
**TIA** – *transient ischemic attack*  
**WHO** – *World Health Organization*

## Índice

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
1.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA	8
1.1.1 Aspectos Gerais	8
1.1.2 Associação da TFG Diminuída Com o Risco Cardiovascular	11
1.1.3 Fatores Envolvidos na Associação da TFG Diminuída Com o Risco Cardiovascular	12
2.1 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL	15
2.1.1 Definição e Aspectos Gerais do AVC	15
2.1.2 Aspectos Epidemiológicos do AVC	15
2.1.3 Fatores de Risco Associados ao AVC	17
2.1.4 Preditores de Mortalidade Após AVC Isquêmico	18
3.1 ASSOCIAÇÃO DA TFG DIMINUÍDA COM MORTALIDADE APÓS AVC	24
<b>2 OBJETIVO</b>	<b>27</b>
<b>3 DESENVOLVIMENTO</b>	<b>28</b>
<b>4 ARTIGO</b>	<b>30</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>50</b>
<b>6 CONCLUSÕES</b>	<b>52</b>
<b>7 BIBLIOGRAFIA</b>	<b>53</b>
<b>8 ANEXOS: DOCUMENTOS E PRODUÇÃO CIENTÍFICA</b>	<b>61</b>
8.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	61
8.2 PROTOCOLO PROJETO AVC - JOINVASC	62
8.2 APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	67
8.3 CAPÍTULO DE LIVRO	68
8.3.1 Microalbuminúria e Risco Cardiovascular	68
8.4 ARTIGO PUBLICADO EM REVISTA INDEXADA	76
8.4.1 Association between Albuminuria, Glomerular Filtration Rate and Mortality or Recurrence in Stroke Patients. Nephron Clin Pract. 2010, 117:246-252	76
8.5 RESUMOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS	83
8.5.1 World Congresso of Nephrology 2007 – Rio de Janeiro – Brasil/2007	83
8.5.2 II Congresso Sul Brasileiro de Nefrologia- Bento Gonçalves – Rio Grande do Sul- Brasil/2007	85
8.5.3 Renal Week – American Society of Nephrology: Annual Meeting- Philadelphia- Pennsylvania/2008	86
8.5.4 World Congress of Nephrology 2009- Milan- Italy/2009	87
8.5.5 Congresso Brasileiro de Nefrologia, Vitória/Brasil 2010	88
8.5.6 World Congress of Nephrology, Vancouver/Canada 2011 (aceito para poster)	89
8.6 TÍTULOS ADQUIRIDOS	90
8.6.1 Fellowship by International Society of Nephrology 2009/2010	90
8.6.2 Mestrado em Ciências da Saúde pelo PPGCS/PUCPR, 2009	91

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) tem emergido como um importante problema de saúde em todo o mundo, considerando sua alta prevalência [1, 2]. Estima-se que aproximadamente oito milhões de norte-americanos apresentam uma redução da função renal em mais de 50% [3]. Inicialmente, dois fatores estão associados com essa alta prevalência: o envelhecimento da população mundial e o aumento de casos de indivíduos com doenças crônicas não transmissíveis, entre elas o diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) [4], ambos fatores de risco para a DRC. Considerando também que a ocorrência ou mesmo a mortalidade por eventos cardiovasculares (ECV) é um achado frequente durante a evolução da DRC, dos quais muitos portadores não sobrevivem até a necessidade de terapia renal substitutiva e transplante renal [5], a importância dessa doença é ainda mais preocupante. Entre as manifestações dos ECV e fortemente associado com o avançar da idade, está o acidente vascular cerebral (AVC) [6]. Ele representa a segunda principal causa de óbitos em todo o mundo. Nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento tal impacto é ainda maior [7]. No Brasil, o AVC representou a principal causa de morte em todas as regiões do país no ano de 2007 [8].

Estudos demonstram uma independente associação entre a taxa de filtração glomerular (TFG) diminuída e um risco aumentado para a ocorrência de ECV fatais ou não fatais [9-11]. No entanto pouco ainda se sabe sobre o papel desse marcador renal em relação ao prognóstico após um ECV já ocorrido, principalmente nos indivíduos com AVC. Em estudos que têm demonstrado uma independente associação da TFG diminuída com uma maior mortalidade após AVC os achados ainda são limitados em virtude do curto período de seguimento realizado [12-14] e da inclusão de indivíduos tanto com AVC hemorrágico quanto isquêmico [14-16] e são, basicamente, restritos a países desenvolvidos [12, 13, 15-17]. Mesmo assim, reconhecendo que os fatores de riscos associados à ocorrência de um AVC não têm sido consistentemente evidenciados como fortes preditores na avaliação do risco de

mortalidade para aqueles que sobrevivem após o mesmo evento [18-23], a TFG representa uma importante Acréscimo na predição de risco de mortalidade nestes pacientes. Por outro lado, a idade avançada confere de forma consistente um forte preditor de risco de mortalidade tanto a curto quanto a médio e longo prazo após um AVC [15, 24]. Da mesma maneira, o envelhecimento associa-se a uma diminuição esperada da TFG estimada, apesar de não ser observada em todos os idosos [25], mas que pode conceitualmente ser definida como DRC [26]. Adicionalmente, algumas investigações vêm evidenciando que, apesar de existir uma maior mortalidade entre indivíduos idosos com redução da TFG, o risco relativo entre os diferentes níveis de função renal alterada é atenuado pela idade avançada [27, 28].

Desse modo, questiona-se se a TFG diminuída seria um preditor de mortalidade após o AVC, independente de outras comorbidades, como a idade avançada [27, 29]. Considerando a necessidade de ampliar o conhecimento de fatores de risco para a mortalidade após um AVC, acredita-se que existe espaço para uma melhor avaliação da TFG dentro de tal contexto.

## 1.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

### 1.1.1 Aspectos Gerais

Conceitualmente a DRC tem sido definida como a presença de lesão ou alteração da função renal durante três ou mais meses [26]. Para a definição de lesão renal, a presença de marcadores de lesão renais, tais como proteinúria ou microalbuminúria (MAU) persistente, alterações do sedimento urinário ou alterações em exames de imagem renal, é considerada como evidência de lesão renal [26]. Já a TFG estimada é tida como o melhor método para avaliar a função renal de uma maneira global [26, 30].

A TFG não pode ser medida diretamente, e os métodos de melhor aferição da função renal utilizam a depuração radioisótopos injetados no paciente, não sendo por isso empregados no dia a dia da prática clínica. Alternativamente, fórmulas matemáticas têm sido consideradas para a avaliação da TFG e recomendadas pelas diretrizes do *National Kidney*

*Foudantion* [26]. Tais fórmulas usam a medida da creatinina sérica e outros parâmetros, tais como gênero, idade, etnia, peso e superfície corporal, para estimar a função renal [30]. Uma das fórmulas mais utilizadas é a equação de Cockcroft-Gault (C-G) [31]. A fórmula foi originalmente proposta para estimar o *clearance* de creatinina em urina de 24 horas em análise de 249 indivíduos adultos hospitalizados [31]. Portanto, outras fórmulas utilizando métodos de depuração renal mais confiáveis para a sua validação têm sido propostas para estimar a TFG. Destaca-se a fórmula apresentada pelo grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) que determina uma confiável estimativa da TFG tanto para sujeitos saudáveis quanto para indivíduos com perda de filtração glomerular [32]. Os investigadores têm nominado como fórmula CKD-EPI. A fórmula foi desenvolvida e validada internamente em participantes oriundos de dez diferentes estudos clínicos e observacionais, com um total de 8.254 indivíduos. O *clearance* por radioisótopo (iotalamato) serviu como método de referência. Além disso, os pesquisadores compararam a nova fórmula com a fórmula derivada do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (fórmula MDRD) [33], esta considerada mais confiável do que a fórmula C-G para avaliar filtração glomerular [34]. Na fase de validação externa da fórmula CKD-EPI, incluíram-se 3.896 indivíduos também oriundos de estudos clínicos e populacionais [32]. A média de idade dos participantes da fase de desenvolvimento e validação da fórmula CKD-EPI variou entre 47 e 50 anos, e a média da TFG ficou entre 67 e 68 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. A percentagem de idosos (maior do que 65 anos) em cada fase do estudo foi de 12 a 15%. Fizeram parte da investigação negros, caucasianos, hispânicos e asiáticos. Os autores encontraram significativamente uma melhor estimativa da TFG com melhor estratificação da DRC utilizando a fórmula CKD-EPI em comparação à fórmula MDRD [32]. No Brasil, a fórmula CKD-EPI foi estudada em indivíduos saudáveis e comparada com a fórmula MDRD [35]. Nesse trabalho, os pesquisadores utilizaram o *clearance* pelo radioisótopo cromo EDTA como método referência [35]. Entre os 96 indivíduos averiguados (64% mulheres, 86% caucasianos, idade entre 19 e 86 anos), a fórmula CKD-EPI demonstrou melhor precisão, acurácia e menor *bias* se comparada à fórmula MDRD [35].

Por intermédio da estimativa da TFG, a DRC tem sido estratificada em cinco estágios (Figura 1) baseados na TFG estimada e na presença ou não de

MAU [26]. Com base nessa estratificação proposta desde 2002, uma alta prevalência de DRC nos últimos anos foi demonstrada e confirmada por meio do aumento do número de pessoas necessitando terapia renal substitutiva ou transplante renal [3, 36]. Estima-se que aproximadamente sete milhões de norte-americanos apresentem uma TFG estimada abaixo de 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>, o que corresponderia a 4,8% da população [37]. Como a TFG sofre uma diminuição com o envelhecimento, sabe-se que 17% dos indivíduos com mais de 60 anos apresentam uma redução da função renal de mais de 50% do valor normal de um adulto jovem [26]. Em certas populações tal prevalência pode ser ainda maior, como demonstraram Manjunath *et al.* ao analisar uma população de 4.893 idosos sem risco cardiovascular elevado [38]. Os autores encontraram uma prevalência de 23% para uma TFG estimada entre 15 e 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Além disso, entre os indivíduos idosos com menor TFG estimada havia uma maior prevalência de DCV [38]. A alta prevalência da diminuição da TFG com o avançar da idade e o concomitante aumentado risco para a ocorrência de ECV, tornam-se ainda mais preocupantes considerando o aumento da percentagem mundial de idosos nos últimos 50 anos (8% para 15%), tendo em vista que esse índice está estimada em 25% até 2050 [39].

Tabela 1. Estratificação dos Estágios de Doença Renal Crônica

Estágio	Descrição	TFG estimada (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Microalbuminúria
1	Lesão Renal com TFG normal ou aumentada	≥90	Presente
2	Lesão Renal com TFG levemente diminuída	60-89	Presente
3	Moderada diminuição da TFG	30-59	
4	Severa diminuição da TFG	15-29	
5	Insuficiência Renal	< 15	

Adaptado de Levey [26].



### 1.1.2 Associação da TFG Diminuída Com o Risco Cardiovascular

Em 1997 a *National Kidney Foundation*, em uma força tarefa formada por vários nefrologistas e cardiologistas, definiu a necessidade de considerar medidas de intervenção mais rigorosas para a prevenção das DCV em pacientes com diminuição da TFG [40]. Sabe-se que a DRC avançada está intimamente relacionada a um aumentado risco para ocorrência de eventos e mortes por causas cardiovasculares [9, 41, 42]. No entanto, mesmo naqueles indivíduos com discreto comprometimento da função renal, o risco de morte ou ocorrência de eventos cardiovasculares está significativamente aumentado [42, 43]. Uma subanálise do estudo NHANES II realizado com 6.534 sujeitos americanos, tanto negros quanto caucasianos, e com idade entre 30 e 74 anos, demonstrou uma taxa de mortalidade relacionada com a DCV de 4,1; 8,6 e 20,5 mortes em 1.000 pessoas por ano entre os participantes com TFG estimada  $\geq 90$ , entre 70 e 89 e  $<70\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , respectivamente [9]. Weiner *et al.*, com base em estudos populacionais, encontraram um risco aumentado para ocorrência de ECV fatais ou não fatais em indivíduos com TFG estimada menor do que  $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , sobretudo em negros, mesmo após ajuste para outros fatores de risco conhecidos [44].

Entre os eventos cardiovasculares, o AVC representa uma das principais complicações vasculares, principalmente em países em desenvolvimento [45]. A diminuição da TFG estimada representa um importante fator associado com a ocorrência de um AVC [46]. Essa associação é também presente em pessoas de alto risco, como demonstrado em um estudo com uma população de indivíduos com doença arterial coronariana prévia. O risco para um primeiro evento de AVC isquêmico ou de um acidente isquêmico transitório (AIT) foi 1,5 vezes maior em pacientes com valores de TFG estimada  $\leq 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  em comparação àqueles com valores superiores [47]. Na população geral, estudos observacionais têm encontrado uma associação independente da TFG estimada reduzida com a ocorrência de AVC [48, 49]. Lee *et al.*, entre os 280 mil participantes incluídos de uma metanálise que estudou a TFG estimada diminuída com a ocorrência de AVC, acharam um risco aumentado de 43% para a ocorrência de um primeiro AVC nos indivíduos com TFG  $<60\text{ml}/\text{min}$  em comparação àqueles com função renal normal. O maior risco para AVC

associado com a redução da TFG estimada não foi modificado pelo tipo de população incluída (sem ou com alto risco cardiovascular), pela equação utilizada para estimar a TFG (MDRD ou C-G) ou pelo tipo de AVC (isquêmico ou hemorrágico) [46].

Assim, a presença de uma TFG estimada diminuída, mesmo em indivíduos sem ter ainda iniciado tratamento dialítico, apresenta uma forte e independente associação com a ocorrência e a mortalidade por ECV.

### 1.1.3 Fatores Envolvidos na Associação da TFG Diminuída Com o Risco Cardiovascular

O exato mecanismo e/ou fatores envolvidos na associação da DRC com a aumentada mortalidade são multifatoriais. Sabe-se que os fatores de risco cardiovasculares tradicionais estão presentes em maior frequência nos indivíduos com DRC [40, 50]; no entanto, como citado anteriormente, a associação da TFG estimada diminuída com a morbimortalidade por DCV tem se apresentado de maneira independente a tais fatores. Assim, outros mecanismos específicos da doença renal crônica podem estar relacionados com a progressão da DCV, o que explicaria, ao menos em parte, o aumento do risco de mortalidade 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 [41]. Além disso, outros processos têm sido reconhecidos, entre eles o de maior calcificação vascular em indivíduos com função renal diminuída [51, 52]. Sabe-se que as calcificações envolvidas na doença aterosclerótica das camadas média e íntima das artérias estão associadas a um aumento da morbidade e mortalidade na população com ou sem DRC [53]. Diversos fatores, como o próprio estado urêmico e hiperfosfatemia, estão relacionados à transformação da célula muscular lisa das artérias em células típicas da calcificação, como condrócitos ou células *osteoblasto-like* [54]. Além disso, a anemia da DRC, secundária à deficiência de eritropoetina, está também fortemente associada com os eventos e com a mortalidade por causas cardiovasculares [43, 55, 56]. Outra associação

encontrada nos indivíduos com TFG diminuída é a maior prevalência de hipertrofia ventricular esquerda e, posteriormente, disfunção ventricular [56]. Logo, pode-se afirmar que a associação da redução do TFG com a DCV é multifatorial.

Por outro lado, apesar do grande número de trabalhos que demonstram uma forte relação da DRC com a ocorrência ou mortalidade em decorrência de ECV, algumas pesquisas lançaram questionamentos quanto a esse assunto, especialmente no subgrupo de pacientes idosos. Raymond *et al.*, em um amplo estudo populacional, encontraram uma prevalência aumentada de DRC com o avançar da idade; porém o risco relativo de morte não aumentou entre os indivíduos com mais de 75 anos e com TFG estimada entre 45 e 59ml/min/1.73m<sup>2</sup> em relação aos mais jovens e com mesmo nível de função renal [28]. Os autores argumentam que a presença de uma TFG diminuída nessa população pode estar relacionada à própria redução fisiológica da função renal com o avançar da idade e por isso o impacto sobre a mortalidade seria atenuado pela própria idade. O'Hare *et al.* também evidenciaram que uma TFG estimada entre 50-59ml/min foi apenas relacionada a um maior risco de mortalidade em indivíduos com menos de 65 anos de idade [27]. Os autores sugerem que a classificação atual de DRC deveria sofrer um ajuste conforme a idade do grupo analisado. Van der Velde *et al.*, após analisar a ocorrência de ECV fatais ou não fatais entre 8.047 pacientes oriundos de um amplo estudo populacional, observaram uma associação independente da TFG reduzida, quando avaliada por meio de diferentes fórmulas para estimar a função renal, com a ocorrência do desfecho apenas entre os indivíduos com menos de 60 anos [29]. Dessa forma, a idade seria um importante modulador da associação entre a TFG estimada diminuída e a mortalidade por ECV [29, 57]. De fato, El-Nahas considera que a TFG estimada diminuída em níveis mais brandos, sobretudo entre os indivíduos idosos, pode não representar necessariamente a mesma evolução e associações encontradas com DRC [58]. Segundo o pesquisador, a TFG estimada levemente diminuída poderia ser, mais do que um marcador de doença renal primária, um marcador da presença de doenças que afetaram o sistema vascular (HAS, DM ou tabagismo) ao longo de uma vida [58]. El-Nahas sintetiza tal associação em um novo acrônimo para a

abreviatura em inglês de doença renal crônica (CKD, *chronic kidney disease*), ou seja C-K-D (cardio kidney damage, Figura 1).

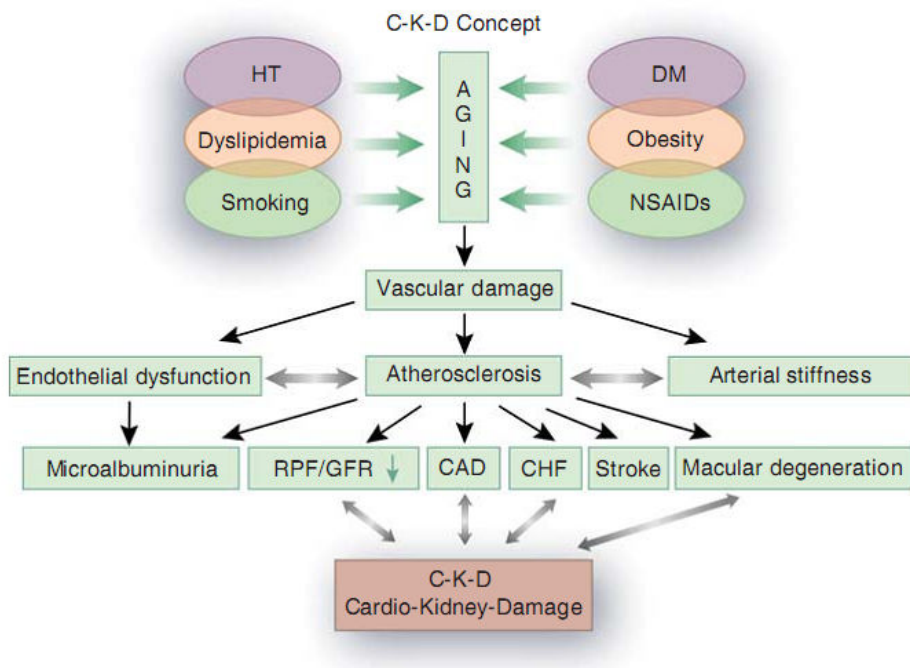


Figura 1 - Dano Cardio-Renal (*C-K-D, cardio-renal-damage*).

Fonte: El-Nahas [58]

HT=hypertension, DM=diabetes, NSAIDs=non-steroidal anti-inflammatory, GFR=glomerular filtration rate, CAD=coronary artery disease, CHF=congestive heart failure

Portanto, os mecanismos envolvidos entre a TFG estimada diminuída e o risco cardiovascular são multifatoriais, e o fator idade necessita ser considerado nessa associação com a mortalidade por ECV.

## 2.1 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

### 2.1.1 Definição e Aspectos Gerais do AVC

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o AVC como uma síndrome clínica caracterizada pelo rápido desenvolvimento de um distúrbio focal (ou global) da função cerebral, com mais de 24 horas de duração dos sintomas e sem nenhuma outra causa não vascular aparente [59]. 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, em que os achados clínicos de forma presumida apontam uma causa embólica ou aterotrombótica [60]. O AVC é caracterizado por dois subtipos principais: hemorrágico ou isquêmico [60]. O primeiro subtipo pode ser decorrente de uma hemorragia intracerebral primária ou uma hemorragia subaracnoideia (HSA), ambas ocasionadas por ruptura de uma artéria cerebral [60, 61]. Já o AVC isquêmico e o AIT são originados por uma redução do fluxo sanguíneo de uma artéria que supre uma determinada região do cérebro [60]. Aproximadamente 20% dos AVC são hemorrágicos e 80% isquêmicos [60, 61]. Com relação a sua fisiopatogenia, o AVC isquêmico e o AIT estão associados na sua maioria à doença aterosclerótica ou por fontes embólicas, principalmente cardioembólicas [60]. Já o AVC hemorrágico ocorre por causa de traumas, ruptura de malformações aneurismáticas do tipo saculares em bifurcações de grandes artérias intracerebrais ou mesmo pela própria degeneração da parede vascular como consequência da doença aterosclerótica e da HAS [61]. Desse modo, o AVC isquêmico está mais relacionado aos fatores tradicionais de risco cardiovascular em semelhança à doença cardíaca isquêmica [62].

### 2.1.2 Aspectos Epidemiológicos do AVC

O AVC é responsável pela segunda maior causa de óbitos (5,7 milhões em 2005) e pela primeira causa de incapacidade física em todo o mundo [7, 45]. Apesar de estudos epidemiológicos apontarem para uma diminuição da incidência e mortalidade relacionadas ao AVC nos últimos 30 anos em países desenvolvidos [63], em muitos países não desenvolvidos ou em

desenvolvimento o impacto do AVC mostra-se preocupante [7]. Além disso, considerando-se que existe uma expectativa crescente no número de idosos em todo o mundo para a próxima década e que a taxa de incidência de AVC está fortemente relacionada ao envelhecimento, o peso da morbimortalidade causada pelo AVC torna-se ainda mais relevante [64]. Acredita-se que, na ausência de uma intervenção no sentido de conter a incidência da doença, a mortalidade mundial por AVC esperada pela OMS de 6,5 milhões em 2015 subirá para 7,8 milhões em 2030 [7]. Um dos maiores estudos sobre tendências epidemiológicas do AVC foi o *WHO MONICA (World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease)*, que incluiu uma população de 2,9 milhões de pessoas de 35 a 64 anos de 11 diferentes países [65]. Os pesquisadores descreveram uma taxa de incidência entre os homens de 101 a 285 e entre as mulheres de 47 a 198 por 100.000 habitantes. Já em relação à taxa de fatalidade em 30 dias houve uma variação entre 15% a 47% nos homens e entre 18% a 57% nas mulheres. No entanto nenhum país da América Latina ou pacientes idosos que possuíam um maior risco para a ocorrência de AVC foram incluídos na pesquisa. No Brasil a incidência populacional de AVC estimada em quatro estudos com base populacional é de 105,4 a 168 casos por 100.000 habitantes [66-69]. Com base nos códigos de doença internacional descritas nos atestados de óbito, André *et al.* notaram uma redução da mortalidade relacionada ao AVC nos períodos entre 1980 e 2000 no Brasil [70]. Cabral *et al.*, em um estudo populacional, relataram uma redução de 27% nas taxas de incidência de AVC, de 37% da mortalidade e de 28% da taxa de letalidade em 30 dias, em comparação com dados obtidos anteriormente da mesma cidade brasileira há 10 anos [69]. Entretanto, entre os pacientes com faixa etária acima de 75 anos, os pesquisadores observaram um aumento tanto da incidência quanto da mortalidade [69]. Mesmo com essa tendência em relação à epidemiologia do AVC, no Brasil o AVC foi identificado como a principal causa de óbitos em todas as regiões do país em 2007 [8].

### 2.1.3 Fatores de Risco Associados ao AVC

O consenso americano de prevenção primária para o principal subtipo de AVC - isquêmico - divide os fatores de risco em modificáveis e não modificáveis [71]. Entre os fatores não modificáveis, destacam-se: idade, sexo, etnia e fatores genéticos [71]. A idade tem uma associação positiva e independente com a incidência de AVC. Após os 55 anos, o risco dobra a cada década [72, 73]. Já no que tange ao sexo, a incidência é maior em homens do que em mulheres, com exceção nos indivíduos acima de 85 anos, pois as mulheres apresentam um discreto predomínio [73, 74]. Quanto à etnia, demonstraram-se maior incidência e mortalidade em indivíduos negros e hispânicos em relação à população americana de origem europeia [74-77]. Da mesma forma, um amplo estudo de coorte em indivíduos não idosos evidenciou uma prevalência de AVC 38% maior na etnia negra em relação à branca [78]. A incidência e a mortalidade por AVC têm sido maiores entre a população oriental em comparação à ocidental [79]. A história familiar de um evento cerebrovascular também vem sendo associada a um maior risco de AVC [80, 81]. Entre os fatores de risco modificáveis, a HAS apresenta um papel de destaque e é um fator de risco independente para a ocorrência de AVC [82-84]. O tabagismo também é associado a uma maior incidência e mortalidade de AVC [82]. Outras doenças fortemente relacionadas aos eventos cerebrovasculares são: DM [82, 85, 86] e presença de DCV prévia, tal como a fibrilação atrial crônica (FA) [87], a insuficiência cardíaca (IC) [88] e o infarto agudo do miocárdio (IAM) [89]. Ao contrário dos eventos coronarianos, a associação entre dislipidemia e AVC mostra-se controversa. Pesquisas epidemiológicas 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 [90-92]. No entanto, quando considerada apenas a ocorrência de AVC isquêmico, níveis elevados de colesterol total foram positivamente correlacionados com maior risco [90, 91, 93]. Em contrapartida, níveis elevados de colesterol HDL estão relacionados a um menor risco de AVC isquêmico [93]. Outros fatores de riscos associados à incidência de AVC são: presença de doença falciforme [94], estenose assintomática de carótida [95], terapia de reposição hormonal pós-menopausa

[96], dieta rica em sal e pobre em potássio [97, 98], sedentarismo [99] e obesidade [100]. 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, homocisteína elevada, os estados de hipercoagulabilidade e as doenças infecciosas são fatores de risco controversos para o AVC [71]. Além disso, indicadores de atividade inflamatória relacionados com a presença de lesão endotelial têm sido associados a um maior risco de AVC [101-103]. A DRC não é destacada entre os fatores de risco para o AVC mesmo no último consenso de prevenção primária publicado pela *American Heart Association* e pela *American Stroke Association* [104].

#### 2.1.4 Preditores de Mortalidade Após AVC Isquêmico

Identificar um grupo de maior risco para mortalidade após um AVC permite estabelecer para quais pacientes as medidas de intervenções rigorosas poderiam ser mais indicadas. A letalidade do AVC, ou seja, a morte que acontece nos primeiros 30 dias após o evento, está relacionada às complicações diretas e indiretas da própria lesão cerebral ocorrida [105]. Já as causas originadas por outros eventos cardiovasculares estão principalmente associadas à mortalidade após o primeiro ano do evento inicial [105, 106]. Apesar de os fatores de risco relacionados com a doença arterial coronariana (DAC) estarem presentes também nos pacientes com AVC isquêmico, o impacto deles atuam de maneira distinta após um evento vascular cerebral [62, 107]. Muitos dos fatores de risco associados com a ocorrência de um primeiro evento cerebral parecem ter uma relação não tão clara no prognóstico após o AVC. Além disso, os preditores relacionados com a letalidade e mortalidade a médio e longo prazo podem ser distintos.

Uma metanálise com a inclusão de 25 estudos clínicos randomizados, oito estudos de coorte de base populacional e seis com base em população hospitalar avaliou o risco de IAM e morte por causas vasculares após AVC isquêmico e AIT [23]. Apesar da significativa heterogeneidade das pesquisas, as características basais da população, como idade, sexo, presença de DM, HAS, doença arterial periférica e IAM prévio, não foram correlacionadas com o



risco absoluto de IAM ou morte por causa vascular [23]. Os autores apontam que a falta de associação com os conhecidos fatores de riscos tradicionais pode estar relacionada com o menor poder de análise de uma metanálise entre grupos heterogêneos, ou que realmente outros fatores estejam envolvidos além daqueles sabidamente associados com a ocorrência do primeiro evento. Todavia os achados estão em concordância com aqueles encontrados na população de *Framingham*, em que indivíduos já com DAC ou AVC prévio apresentavam menor número de fatores de riscos tradicionais associados para um novo evento coronariano em relação aqueles livres de eventos prévios [108]

#### 2.1.4.1 Preditores de pior prognóstico após AVC: HAS e doenças cardíacas

Sacco *et al.* encontraram um maior risco para a mortalidade em cinco anos após um AVC isquêmico associada com o diagnóstico prévio de HAS e doença cardíaca (insuficiência cardíaca ou doença cardíaca isquêmica). Porém tal relação foi mais importante entre os homens do que nas mulheres [109]. Os autores acreditam que a melhor aderência ao tratamento da HAS entre as mulheres dessa população de *Framingham* possa ter contribuído para o menor impacto na mortalidade após um AVC [109]. Outro estudo, avaliando a sobrevida até um ano após o AVC, verificou que a presença de doença cardíaca está associada independentemente a uma maior mortalidade após o evento cerebral isquêmico [18]. A presença de HAS não foi associada com a mortalidade mesmo quando analisada individualmente [18]. Prencipe *et al.* investigaram o risco de mortalidade após um AVC isquêmico *minor*, definido por um escore de gravidade menos severo na apresentação do evento [110]. Os autores não acharam associação da presença de HAS com a mortalidade ou recorrência de um novo evento cerebral vascular [110]. Dhmoon *et al.*, em uma coorte com indivíduos de várias etnias e com AVC isquêmico (predominância de hispano-caribense), não encontraram associação da HAS com a mortalidade em cinco anos após o evento [111]. Kaplan *et al.* investigaram o controle da pressão arterial após um AVC isquêmico em pacientes com mais de 65 anos [112]. Depois da exclusão dos pacientes com

letalidade (morte antes de 30 dias do evento), os autores observaram uma associação entre os níveis de pressão arterial e mortalidade em um padrão de curva J invertida para pressão sistólica e padrão U para pressão diastólica [112]. Ou seja, indivíduos com pressão sistólica menor do que 130mmHg e pressão diastólica menor do que 65mmHg ou maior do que 85mmHg apresentavam maior mortalidade [112]. Houve forte interação da pressão arterial com a idade, e a associação foi mais marcante em jovens [112]. Ainda, Carlberg *et al.* analisaram o papel da pressão arterial aferida na admissão do paciente com AVC isquêmico com relação à mortalidade em 30 dias [20]. Não houve correlação direta entre pressão arterial média e mortalidade. No entanto, quando se consideraram níveis elevados de pressão arterial média com a presença de alteração do nível de consciência como uma única variável, esta variável composta foi associada com a mortalidade a letalidade após o evento, mesmo após ajuste para outras comorbidades [20]. Da mesma forma, Henon *et al.* não encontraram uma clara associação da pressão arterial média aferida na admissão do paciente com AVC isquêmico com a mortalidade ou incapacidade física após o evento a curto prazo [21]. Outros estudos têm demonstrado que a presença de doença cardíaca mais está associada com um pior prognóstico após o AVC, enquanto a presença de HAS prévia não mostrou associação quando ajustada para outros fatores de risco vascular [22, 113-115].

Com relação às doenças cardíacas, Candelise *et al.* investigaram a associação do diagnóstico de FA com a mortalidade por causas cardiovasculares e geral após um AVC isquêmico em um estudo retrospectivo caso-controle [116]. Indivíduos com AVC isquêmico e FA eram mais idosos e apresentavam uma taxa de mortalidade em um mês de 27% contra 14% em relação àqueles sem FA. De modo semelhante, a mortalidade em seis meses foi maior entre os indivíduos com FA em comparação àqueles sem FA (40% *versus* 20%) [116]. A presença de FA foi associada independentemente com a mortalidade tanto para causas cardiovasculares quanto para causas gerais depois de AVC isquêmico [116]. No entanto os autores salientam que a percentagem de morte por causas cerebrais ou cardíacas se mostrou semelhante nos dois grupos, sugerindo que a embolia cerebral associada com a FA não explica totalmente o maior risco de morte no grupo com FA [116].

Friedman investigou se a associação da FA com a mortalidade após um AVC poderia estar relacionada, além da idade avançada, com uma maior prevalência de insuficiência cardíaca [117]. O estudo com indivíduos com AVC e idade maior do que 60 anos mostrou uma maior prevalência de insuficiência cardíaca entre os pacientes com FA [117]. A presença de FA foi um preditor de morte em 18 meses apenas na análise univariada, porém a pesquisa considerou na análise tanto AVC hemorrágico quanto isquêmico [117]. Em duas investigações averiguou-se o impacto da FA após um AVC isquêmico considerando idades abaixo de 49 anos [118] e acima de 80 anos [22]. Em ambos os grupos etários a presença de FA não foi associada com uma maior mortalidade após o evento cerebral quando ajustada para outros fatores de risco [22, 118]. Já Censori *et al.* consideraram avaliar preditores de mortalidade ou severa incapacidade após AVC isquêmico apenas em pacientes com região cerebral afetada suprida por artéria carotídea [19]. A presença de IAM prévio ou doença cardíaca valvular não foi associada com um pior prognóstico. Entretanto a presença de FA foi um independente preditor do desfecho em 30 dias após o evento cerebral isquêmico [19]. Dessa forma, a presença de FA tem sido associada com um maior risco tanto para a letalidade [119, 120] quanto para a mortalidade em longo prazo [110, 111, 114, 119, 121] após AVC isquêmico. Além disso, a maior parte dos estudos tem divulgado como preditor para maior mortalidade após um AVC isquêmico a presença de ICC e DAC. No entanto níveis de PA na admissão ou mesmo a presença de HAS prévia não têm sido invariavelmente associados com um pior prognóstico.

#### 2.1.4.2 Preditores de pior prognóstico após AVC: idade e gênero

O envelhecimento representa um forte e independente fator de risco para mortalidade após um AVC isquêmico [18, 19, 21, 22, 110, 111, 114, 115, 118, 119, 122-125]. Ainda, estudos observacionais encontraram também uma associação positiva entre a idade e a severidade do AVC [20, 117]. Mesmo entre indivíduos com AVC isquêmico *minor*, definido por uma classificação de

*Rankin*<sup>1</sup> menor do que três, a idade avançada (maior ou igual a 65 anos) foi associada a um maior risco de mortalidade ou recorrência após o evento inicial [110]. Quanto à severidade do AVC isquêmico, ela parece estar mais relacionada com a letalidade do que com a mortalidade em longo prazo entre indivíduos mais jovens (menos de 49 anos) [118]. A idade parece também influenciar o impacto de outros fatores de risco sobre a mortalidade após um AVC isquêmico [22]. Como esperado, a idade maior do que 80 anos foi um preditor de mortalidade após AVC isquêmico em um amplo estudo de coorte com seguimento de cinco anos [22]. Porém nesses pacientes idosos a idade atenuou o impacto de outros preditores de risco em comparação aos pacientes com idade inferior, entre eles a presença prévia de DAC [22]. Já Dhamoon *et al.* analisaram preditores tradicionais de risco cardiovascular para ocorrência de IAM ou morte por causas vasculares em indivíduos após AVC isquêmico e com mais de 40 anos durante um seguimento de cinco anos [111]. Houve três vezes maior risco para ocorrência do evento estudado nos pacientes com mais de 70 anos e com DAC em comparação àqueles da mesma idade e sem DAC [111].

Em relação ao gênero, Howard *et al.*, em uma ampla coorte retrospectiva de pacientes com AVC isquêmico, encontraram uma associação isolada entre o sexo feminino e uma maior mortalidade em um ano após o evento. Todavia essa associação perdeu força na presença de outras comorbidades [18]. Da mesma forma, Petty *et al.* também demonstraram um risco aumentado de morte após AVC isquêmico entre as mulheres em uma análise univariada de uma coorte com cinco anos de seguimento [22]. Outros estudos observacionais não demonstraram uma clara e independente associação entre o sexo e o risco aumentado de morte após um AVC isquêmico [19, 110]. No entanto Heuschmann *et al.* observaram diferenças nos preditores após um AVC isquêmico entre homens e mulheres com relação a sua letalidade [120]. A presença de DM e AVC prévio foi associada com a mortalidade apenas entre os homens [120]. Os autores apontam a possibilidade de existirem diferenças no tratamento dos fatores de risco

---

<sup>1</sup> Escala de Rankin modificado: avalia o grau de dependência de auxílio para execuções de atividades rotineiras após um AVC, sendo 0 o valor mínimo, que representa total independência, e 5 o valor máximo, que representa total dependência (Sulter G. Stroke 1999;30:1538-1541)

associados com o AVC entre os sexos, e não necessariamente uma variação biológica das variáveis estudadas quanto ao gênero [120].

Portanto, a idade avançada, além de ser um importante fator de risco para a ocorrência de um AVC isquêmico, está relacionada a uma maior taxa de mortalidade ou letalidade. Já o gênero parece não ser um preditor de risco aumentado de morte após um AVC isquêmico.

#### 2.1.4.3 Outros preditores de pior prognóstico após AVC

Outros preditores têm sido examinados com relação à mortalidade após um AVC isquêmico. Os resultados são conflitantes em função da heterogeneidade das amostras e dos critérios de definição de cada um dos preditores envolvidos nos diferentes estudos. A presença de DM tem se mostrado um preditor conflitante. Quando considerada como desfecho a ocorrência de um evento cardiovascular fatal ou não fatal, a DM tem sido associada com um aumentado risco para a ocorrência do evento [123]. Também quando levado em conta o subtipo, a DM do tipo 1 foi associada independentemente a uma maior mortalidade em longo prazo em indivíduos com menos de 49 anos e com AVC isquêmico [118]. Porém outros estudos não relacionaram a presença de DM com um maior risco de morte tanto para desfecho em curto prazo (menos de um ano) [18-20] quanto para longo prazo após o evento cerebral [111]. Também a presença de DM não foi associada a maior mortalidade entre pacientes com AVC isquêmico de menor severidade inicial [110] ou entre pacientes mais jovens [113]. Por outro lado, os níveis de glicemia alterados na admissão têm sido associados com uma maior letalidade e mortalidade após um AVC isquêmico [115, 126]. Outro preditor não bem definido é o tabagismo. Alguns estudos observacionais não consideram o tabagismo causador de maior mortalidade após AVC isquêmico [19, 23, 111, 127]. Curiosamente o tabagismo é até mesmo apontado como fator protetor para a mortalidade após o evento cerebral [22]. A própria definição da presença ou não de tabagismo pode ser um fator de confusão nos resultados dos referidos estudos. A dislipidemia, outro fator tradicional de risco cardiovascular, não foi também bem definida como um preditor de maior risco para morte

seguindo um ACV isquêmico [19, 111]. Prosser *et al.* investigaram o papel da dislipidemia entre os fatores de risco tradicionais que poderiam estar associados com um aumentado risco de morte por ECV depois de um AVC isquêmico [123]. Nessa pesquisa, os níveis de colesterol aumentado foram relacionados como um fator protetor para ocorrência do desfecho em três meses na análise univariada, mas tal associação não foi mais significativa na análise multivariada [123]. Já em relação ao risco associado ao consumo de álcool e à mortalidade após um AVC isquêmico, os estudos são escassos. Apenas Putaala *et al.* encontraram uma associação positiva para o etilismo pesado (ingestão maior do que 200g álcool semanal) e a mortalidade entre pacientes jovens após o evento [118].

### 3.1 ASSOCIAÇÃO DA TFG DIMINUÍDA COM MORTALIDADE APÓS AVC

Friedman foi um dos primeiros a estudar o papel da função renal avaliada por meio da medida da creatinina em indivíduos com AVC [128]. O aumento da creatinina mostrou-se um preditor independente para mortalidade após AVC isquêmico durante o período de um ano e meio de seguimento. Em outra coorte com 2.042 pacientes com AVC avaliados dentro de 48 horas do início dos sintomas, os participantes foram seguidos durante sete anos para avaliação da mortalidade geral e sua relação com a TFG [15]. Indivíduos com TFG estimada com valores  $\leq 51$  ml/min, ureia  $\geq 8$  mmol/l ou os mais altos quartis da razão ureia pela creatinina foram associados com uma maior mortalidade, mesmo após ajuste para outros fatores de risco [15]. Fabjan *et al.* demonstraram que a redução da TFG estimada foi independentemente relacionada à letalidade dos pacientes com AVC isquêmico após exclusão daqueles com TFG considerada normal ( $>90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) [12]. Já em relação aos sujeitos submetidos à terapia trombolítica após AVC isquêmico, em investigações usando amostras pequenas os resultados são conflitantes em relação à mortalidade nos pacientes com TFG estimada diminuída. Enquanto Agrawal *et al.* não encontraram diferença no grupo tratado com trombolítico [129], Lyrer *et al.* notaram maior mortalidade e complicações

hemorrágicas no grupo com diminuição da TFG estimada [130]. Brzosko *et al.* identificaram nos pacientes com AVC isquêmico e com TFG estimada  $<60\text{ml/min}$  uma associação independente para a letalidade após o evento cerebral, ou seja, morte em 30 dias [13]. Mostofsky *et al.* acharam uma associação da TFG com a mortalidade após AVC isquêmico com um padrão em curva U [17]. Uma maior mortalidade foi vista nos pacientes com TFG estimada  $<75$  e  $>110\text{ml/min}$  na análise univariada. Quando analisados outros fatores de risco, a TFG estimada  $<60\text{ml/min}$  foi associada independentemente com a mortalidade, mesmo em subgrupos de pacientes com idade maior ou menor a 75 anos ou com evento ocorrido em menos de 30 dias. Outro estudo de coorte, baseado em uma população com 1.193 pacientes internados com AVC, a TFG estimada  $\leq 60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$  foi encontrada em 28% da amostra, um indicador independente para a mortalidade ou ocorrência de qualquer novo evento cardiovascular em 10 anos [16]. Yahalom *et al.* avaliaram por intermédio de duas fórmulas matemáticas (*MDRD* e *Mayo Clinic quadratic equation*) três diferentes categorias de valores da TFG com relação à mortalidade em um ano após um AVC [14]. O grupo com TFG estimada entre 15 e  $44\text{ml/min}$  apresentou 3 a 5 vezes maior chance de mortalidade em ambas as equações utilizadas em comparação ao com TFG estimada  $>60\text{ml/min}$ . Na categoria intermediária (TFGe entre 45 e  $60\text{ml/min}$ ), a associação com a mortalidade foi menos marcante quando usada a fórmula MDRD. Ainda, a redução da TFG estimada foi associada com uma maior taxa de mortalidade entre os pacientes com AVC hemorrágico do que naqueles com episódio isquêmico. Os autores concluem que a diminuição da TFG estimada é um importante preditor de risco após AVC. No entanto o ponto de corte da TFG estimada associada a tal risco depende da equação empregada [14]. No tocante à população brasileira com AVC, Lima *et al.* realizaram uma análise inicial de dois marcadores de dano renal com relação à mortalidade ou recidiva de qualquer novo AVC em uma coorte com pacientes com AVC isquêmico em Joinville, Santa Catarina [131]. Em uma amostra pequena com 185 pacientes encontrou-se uma prevalência de 38,9% (72/185) de indivíduos com TFGe  $<60\text{ml/min}$ . Apesar de a presença de albuminúria  $>17\text{mg/g}$  ter se mostrado um preditor independente para a ocorrência do desfecho estudado, a diminuição TFG estimada falhou em demonstrar associação quando ajustada para outros fatores de risco.

Levando em conta que os fatores de risco tradicionais para ocorrência de um AVC são de menor impacto, ou variavelmente associados à predição de risco de morte para aqueles que sobreviveram ao evento cerebral, a TFG estimada diminuída pode ser um novo preditor para melhor definição de risco nesses pacientes. Poucos estudos têm avaliado o papel da função renal na predição de risco de mortalidade para pacientes que sobreviveram a um AVC em um tempo de observação longo, sem considerar como evento aqueles casos de morte dentro dos primeiros 30 dias, estes relacionados com a própria gravidade do AVC [105]. Além disso, grande parte desses estudos tem sido realizada entre vítimas de AVC oriundas de países desenvolvidos e com subtipos diferentes de AVC. Portanto, considerando a alta prevalência de AVC em todo o mundo e sendo este uma importante manifestação das complicações cardiovasculares associadas com a DRC, acredita-se que há espaço para a investigação de novos indicadores relacionados com a predição de risco de morte e recorrência após AVC. Apenas Lima *et al.*, em estudo citado previamente, têm avaliado tal associação na população brasileira. Os resultados inicialmente foram limitados pela amostra reduzida de pacientes, o que limitou a estratificação por grupo etário. Nossa hipótese é de que a TFG estimada diminuída possa ser um preditor independente na avaliação de risco de mortalidade após um ACV, sobretudo nos indivíduos mais jovens.



## **2 OBJETIVO**

Este trabalho tem como objetivo avaliar a associação da taxa de filtração glomerular estimada por fórmula com relação à mortalidade geral a longo prazo após AVC isquêmico.

### 3 DESENVOLVIMENTO

A população do presente estudo originou-se da coorte JOINVASC (2005-2007). O estudo JOINVASC apresenta um delineamento longitudinal, observacional e baseado em uma população. O objetivo principal foi avaliar a hipótese de um aumento nas taxas de incidência, mortalidade e letalidade em primeiro AVC ocorrido no ano de 1995 em relação ao período de 1.º de janeiro de 2005 a 31 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 para patologias prévias e associadas com o AVC 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 na faculdade de medicina da Universidade de São Paulo [69]. No entanto a inclusão de pacientes manteve-se até o fim de dezembro de 2007. A metodologia utilizada nesta coorte tem sido proposta por Sudlow e Warlow [132] para estudos de base populacional em AVC e baseada no programa *stepwise*, proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) [64]. O programa caracteriza-se por dividir a metodologia em três módulos progressivos de coleta de dados. Dessa forma, no primeiro módulo são registrados todos os casos hospitalares; no segundo anotam-se os eventos fatais na comunidade, por meio de atestados de óbito e autópsias; 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, 56 ambulatórios públicos distribuídos em toda a cidade, quatro hospitais gerais e um hospital de apoio. Além disso, todos os pronto-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. 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. Monitoraram-se os casos fatais mediante controle mensal de todos os atestados de óbito (AOs) obtidos na Secretaria Municipal de Saúde da cidade de Joinville. Foram selecionados todos os AOs 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 por meio 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 supracitada e foi aprovado pelo comitê de ética do núcleo de pesquisas do HMSJ. Os demais hospitais envolvidos acataram o mesmo parecer do comitê mencionado.

#### 4 ARTIGO

### **Age dependent impact of estimated glomerular filtration rate on long-term survival after ischemic stroke**

Helbert N. Lima,<sup>1,2</sup>MD,MSc; Norberto L. Cabral,<sup>2</sup> MD,PhD; Jarrod Franklin,<sup>3</sup> PhD; Roberto Pecoits-Filho,<sup>1</sup> MD,PhD; Anderson R. Gonçalves,<sup>2</sup> MD,PhD.

<sup>1</sup> Center for Health and Biological Sciences, Pontificia Universidade Católica do Paraná, Paraná, Brazil; <sup>2</sup> Department of Medicine, Universidade da Região de Joinville, Joinville, Brazil; <sup>3</sup> University of Sheffield, Sheffield Kidney Institute, UK.

#### **Corresponding author:**

Helbert N. Lima

Center for Health and Biological Sciences

Pontificia Universidade Católica do Paraná

Rua Imaculada Conceição, 1155

Curitiba/Paraná, Brazil

CEP 80215-901

E-Mail [helbertlima@hotmail.com](mailto:helbertlima@hotmail.com)

## Abstract

**Background and objectives:** Low estimated glomerular filtration rate (eGFR) is associated to high prevalence of events and mortality due to cardiovascular causes. Ageing is well known as a predictor of death after stroke. Age directly influences eGFR, what can limit the association between low eGFR and mortality risk after stroke. We investigated if low eGFR can be a predictor of death in different age groups after ischemic stroke.

**Design, setting, participants, and measurements:** We evaluated and followed for  $22\pm 14$  months (range between 7 and 42 months) 871 unselected consecutive survivors patients more than 30 days after ischemic stroke (55% men, mean age of  $66\pm 13$  years) recruited in a prospective Brazilian cohort study from March 2005 to December 2007. We analyzed traditional cardiovascular risk factors and eGFR by CKD-EPI formula as predictors of mortality for the whole cohort population and stratified by age (younger or older than >65 years-old) in a Cox proportional hazards regression model.

**Results:** There were 119 (14%) deaths during follow up. The mean eGFR was  $74\pm 23$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Three hundred sixteen patients (36%) presented with eGFR lower than 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. For the whole population, higher age, hypertension, chronic atrial fibrillation, previous stroke and eGFR lower than 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> were associated with the outcome in the univariate analysis; while higher BMI levels and alcohol intake were all protective factors. In a multivariate analysis higher age, previous stroke and chronic atrial fibrillation were independently associated with death after stroke, but the low eGFR level was not. When stratified by age groups, eGFR<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> was the single and independent predictor associated to death in individuals younger than 65 years-old, while for older people chronic atrial fibrillation and previous stroke continued associated to the outcome in the multivariate analysis. Yet, alcohol intake and dislipidemia were considered protective factors to death after ischemic stroke for the older group.

**Conclusion:** Impaired renal function is an independent predictor of death after ischemic stroke in younger than 65 years-old. Further studies should consider the impact of renal protective measures in the prognostic after ischemic stroke for that age group.

**Keywords:** glomerular filtration rate, creatinine, stroke, cerebrovascular disorders, mortality.

## Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is associated with a high incidence of atherosclerotic disease and a several-fold higher cardiovascular mortality risk compared with the general population (1, 2). Some studies have demonstrated that low eGFR can be also a strong predictor of mortality risk after stroke (3-5). A decrease in eGFR is common with increasing age, as it is for stroke incidence (6-8), raising the questions that eGFR can be a predictor of cardiovascular mortality in this group of patients (9, 10).

Stroke is the third cause of death and it is cited as the first cause of long-term disability in developed countries (11, 12). Studies have demonstrated that the risk of first-ever stroke is independently associated with low eGFR (13-16). Furthermore, a decrease in renal function is an independent predictor of short-term mortality after stroke (3-5, 17-22). On the other hand, the role of low eGFR as a predictor of death long term after stroke has not been studied, particularly in relation to age, another strong predictor of mortality after stroke (4, 18, 22, 23). Van der Velde *et al* in a large population-based cohort found that the association between eGFR and risk of cardiovascular events is weaker in subjects older than 60 years than in younger subjects(9). Therefore, age could act as a modifier of the association between reduced eGFR levels with a higher cardiovascular mortality risk (24). In addition, most studies that analyzed low eGFR as a predictor of death after stroke were conducted in European or North American countries and patients were followed for a short-term follow-up. There is room for reports in other regions, particularly in the developing countries, where the burden of stroke is expected to be particularly larger (11).

Considering that low eGFR is associated to the ageing, we hypothesised that after an ischemic stroke low eGFR is a distinct and stronger long-term predictor of mortality in younger than older patients. The prognostic effect of age among stroke patients with low eGFR can help to differentiate therapeutics or prevention measures for distinct age groups. The present study aimed to evaluate low eGFR in different age groups as a predictor of all cause mortality in the largest Brazilian cohort of ischemic stroke with long-term follow up.

## Methods

### *Study population*

Patients from the JOINVASC, a Brazilian population-based cohort study, described in details elsewhere (25), were included in this analysis. Briefly, JOINVASC was designed to identify trends in stroke in the city of Joinville (25), an industrial city located in the south of Brazil, with a demographic census projection for the year 2005 of 487,047 inhabitants (26). The methodology used in the cohort was that proposed by Sudlow and Warlow (27) and adopted in the stroke-steps modular program of the World Health Organization (28). The study was approved by the Ethics in Research Committees of the involved hospitals. Written informed consent was obtained from all participants or their legal representatives when appropriate.

Patient surviving more than 30 days after an ischemic stroke, with or without previous diagnosis of transient ischemic attack (TIA) or stroke were included in this observational prospective study. The exclusion criteria were: individuals without serum creatinine data available to calculate eGFR; those patients with eGFR lower than  $10\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , as these patients are likely to be a distinct group with severe renal insufficiency.

### *Data collection and Variables*

The diagnosis of stroke was confirmed by a neurologist through clinical criteria and radiologic images (computed tomography or magnetic nuclear resonance imaging). Ischemic stroke was defined by the presence of signs of sudden focal or global cerebral dysfunction that lasted more than 24 hours with no apparent nonvascular cause (29). Subsequently, information of previous comorbidities, current treatments, anthropometric and socio-demographic data were collected. Data on history of hypertension, previous myocardium infarction or angina, previous stroke, alcohol intake, smoking status, dislipidemia and diabetes presence were obtained from patients by self-report, as well as race/ethnicity (white or non-white). Weight and height were self-reported; however, when either of the latter two was unknown, the nurse or medical staff

took the appropriate measurements. Values of systolic and diastolic blood pressure were recorded at the hospital admission. Patients were classified at admission as having chronic atrial fibrillation (AF) by the ECG in the admission and self-reported previous history. The National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to evaluate severity of the stroke verified at the admission. Follow up of the patient population was carried out by a trained nurse through an active telephone contact at one, three, six, nine and twelve months after discharge. After the first year, phone contact was performed every 6 months and the information was registered by the study nurse in individual patient case records. Patients were stratified according to age higher or lower than 65 years-old. All deaths were verified monthly and obtained by certificates issued from the County Department of Health.

#### *Laboratory methods and eGFR calculation*

Serum creatinine, total serum cholesterol and glucose values measured at the hospital admission were utilized in the analysis. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)<sup>2</sup> formula was used to estimate GFR (30). The CKD-EPI formula is considered more accurate than the Modification of Diet in Renal Disease Study equation (30) and has recently been validated in a sample of patients in South of Brazil (31). All biochemical analyses were performed in the hospital laboratories where the patients were admitted. Serum creatinine was centrally assayed through an automatic analyser (Vitros 5600 system; Johnson-Johnson company) by using an enzymatic method.

#### *Statistical analyses*

Death from any cause was the primary endpoint for the survivors after thirty days of the acute event. Current smokers only were considered as smoking. Due to the high prevalence of white people (95%), race/ethnicity was

---

<sup>2</sup>  $eGFR = 141 \times \min(Scr/x, 1)^\alpha \times \max(Scr/x, 1)^{-1.209} \times 0.993^{age} \times 1.018[\text{if female}] \times 1.159[\text{if black}]$ , where Scr is serum creatinine, x is 0.7 for females and 0.9 for males,  $\alpha$  is -0.329 for female and -0.411 for male, min indicates the minimum of Scr/x or 1, and max indicates the maximum of Scr/x or 1.



not considered for the analysis. Categorical variables were described as percentage and continuous variables by mean  $\pm$  SD or median with interquartile ranges, when appropriate. Chi-square test was used for categorical variables and Mann-Whitney test for continuous variables. Cox proportional hazards regression was used to assess the univariate association between all factors and the outcome. Low eGFR was defined as value lower than 60ml/min for consistency with prior publications (4, 19, 22). Initial analysis included the whole cohort, subsequently stratified in age groups: <65 and  $\geq$ 65 years-old. The age cut point was 65 years once it is known that for ischemic stroke, patients 65 years or older have an increased risk for short-term, intermediate-term, and long-term mortality (23) and it was a clinical cut point very close to the median age. Backwards stepwise regression was used including all variables significantly associated with the outcome in the univariate analysis (p-value < 0.10 was used to allow for reduced power due to multiple subdivision of the dataset). Patients' gender was retained in all models regardless of statistical significance. We conducted the same analysis above stratifying the population in the age groups. In order to adjust the model for the severity of stroke, NIHSS scale was included in the final model. The statistical package SPSS 19.0 (IBM Corporation, Somers, NY) was used to data analysis.

## **Results**

### *Cohort Characteristics*

From January 2005 to December 2008 1,624 consecutive patients were admitted in the city hospitals with a stroke or TIA. Ischemic stroke was present in 1,075 patients. Sixty-one patients were excluded because of incomplete data, two patients with eGFR less than 10ml/min/1.73m<sup>2</sup> and three patients with invalid creatinine (less than 0.4mg/dl). Also, 132 patients who died within 30 days after stroke were excluded. After inclusion, six patients withdrew from the study by themselves. Consequently, 871 patients were included in the final analysis. They were followed for 22.3 $\pm$ 14 months (minimum, 7 months; maximum, 42 months), during which there were 119(14%) deaths. Three hundred sixteen patients (36%) presented with eGFR lower than 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Table 1 shows baseline characteristics of the whole

population and divided according to age, namely older or younger than 65 years-old. In comparison with younger patients, there was a significantly lower renal function in the older group. There was a greater proportion of women and a higher prevalence of hypertension, diabetes, chronic atrial fibrillation and previous stroke in the older group. The age group younger than 65 years-old had a higher prevalence of alcohol intake and positive smoking history as well as a higher BMI.

### *Univariate Analysis*

Table 2 shows the results of the univariate analysis for whole and age stratified cohort. When the whole cohort was considered age, history of hypertension, chronic atrial fibrillation, previous stroke and low eGFR were associated to higher mortality. While higher body mass index (BMI) levels and alcohol intake were associated with a lower mortality. When we performed the age-stratified analysis, low eGFR was a predictor only in the age group younger than 65 years-old. population. Chronic atrial fibrillation was associated to higher mortality for older people, while previous stroke was associated to higher mortality for both age groups. Yet, history of dislipidemia and alcohol intake were associated to lower mortality just for older age group, while higher BMI levels was a protective factor for both age groups.

### *Multivariate Analysis*

Table 3 shows the results of the multivariate analysis for whole and age stratified cohort. For the analysis of the entire cohort, older age, chronic atrial fibrillation and previous stroke were independently associated to death. In opposite, higher BMI levels were associated to lower mortality. Low eGFR was not a significant predictor to death after adjustment for the other significant variables. When considered just the age group younger than 65 years-old, low eGFR ( $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) was the only significant predictor of death after stroke. For the age group more than 65 years-old, both chronic atrial fibrillation as previous stroke were associated to higher mortality. Yet, alcohol intake and history of dislipidemia did not continue associated to lower mortality for older age group. The predictors for mortality for each age group remained significant

after including the NIHSS in the final model. For the age groups the curve survival by Cox Regression Model is depicted in Figures 1 and 2 by eGFR categories.

## **Discussion**

In this large southern Brazilian population-based study, we observed that reduced eGFR is an independent predictor of death after ischemic stroke in patients younger than 65 years old. This finding is important, once risk factors for stroke mortality in developing countries are not well established. In these countries stroke still is as a common cause of morbidity and mortality in middle-aged individuals, an unusual pattern in the most developed ones (32). After adjustments, in this age group reduced eGFR was the only predictor of mortality (Table-3).

There are no clear predictors of long term mortality after stroke. Some studies showed that age, gender, severity of stroke and associated comorbidities can predict mortality after 30 days of stroke (33-36). Traditional cardiovascular (CV) risk factors seem to be limited in predicting mortality after surviving a stroke (34, 37-39). In the present study, whilst for those aged < 65 years-old, the low eGFR was the only predictor to mortality, for older people eGFR was not associated to higher mortality. It has been postulated that elderly individuals with low GFR may be those who suffer underlying covert or overt, cardiovascular disease including carotid atherosclerosis (40). Then, it is expected that factors associated with ageing are leading the mortality rate.

This finding brings to light the possibility of different pathophysiology process for stroke and CV disease according to the ageing process. Ischemic stroke is typically associated with factors that promote atherosclerosis, such as smoking, presence of diabetes, hypercholesterolemia and arterial hypertension (41). These factors are also associated with CKD (42). More recently, reduced eGFR has been associated with CV events and mortality, including stroke (2, 16). Our findings allow to say that this can also be different according to the age group. We hypothesized that in younger than 65 years-old, the reduced eGFR would be a strong marker of severity of CV damage. In the oldest group, the reduced eGFR adds no new information to the traditional CV risk factors. This

was recently showed in a large pooled cohort of ONTARGET and TRANSCEND studies (43). The authors found that in patients with high vascular risk eGFR added little to traditional CV risk factors for incidence of CV events. In our study, in those older than 65 years-old the predominance of traditional CV risks factors overcome any eGFR effect.

The proportion of patients with a low eGFR following stroke was high, and particularly pronounced in those patients with more than 65 years-old. This is in agreement with previous studies that estimated that 33% to 44% of elderly individuals with ischemic stroke have low eGFR (4, 18, 19). Low eGFR is also associated with higher short-term mortality after stroke. In a similar study, Mostofsky *et al* analysed patients with ischemic stroke that survived more than 30 days (4). The authors found that eGFR  $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  was associated to higher all cause mortality in all ages, even after adjusting for other comorbidities (4). However, this was a hospital-based study, the population was older in all eGFR categories and, in those with low eGFR ( $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ), there was a higher number of diabetic patients than in our study.

Our findings has been the first using the new CKD-EPI equation to estimate renal function to predict mortality risk after stroke. There are other equations to estimate eGFR, but the CKD-EPI formula has been considered more accurate and has been recently validated in the Brazilian population (31). Previous studies have used the MDRD equation (4, 5, 18, 19, 22), and others have used a variation of C-G formula (3). Lower eGFR is an important element for the definition of CKD. However, the actual CKD definition has been criticized in elderly population by a low specificity of reduced eGFR (10, 40, 44). It seems that reduced eGFR in this age group is non-progressive in nature and is not associated with increasing CV risk, in opposition to reduced eGFR in younger patients (24). For the same Brazilian region of the present study, eGFR was weakly associated with recurrence and mortality in a small study with ischemic stroke and TIA subjects (45). However, in this large sample group, we showed, for the first time, that reduced eGFR could help to predict mortality, but only in the group younger than 65 years-old.

In the present study, we considered only deaths 30 days after ischemic stroke. It is known that the mortality in the first weeks is related to stroke complications. Further, that CV events progressively increase and become the

main mortality cause and, as such, could be associated to low eGFR (46). Hemorrhagic stroke have different physiopathology, risk factors and mortality rate (47). Also, it is predominantly associated with severe hypertension and could not reflect the global vascular risk, as could be assumed by the presence of CKD (2).

Some studies have shown an inverse association between BMI levels and risk of death in specific groups of patients such as those on maintenance haemodialysis (48) or people with advanced age (49). Despite a protective effect of high BMI levels against death after stroke in the whole population, it was not persistent by the age group analysis. We also tested an interaction relation between BMI levels with age and eGFR through an interaction term in the multivariate analysis without a positive result. Towfighi *et al* found a protective association between higher BMI levels only for stroke survivors older than 70 years-old (50). However, the patients were included in the study by self-reporting history of any sort of stroke.

In agreement with the literature, atrial fibrillation and previous stroke were independently associated with death after stroke in those older than 65 years-old (38, 51, 52). In this group, we also noted that higher alcohol intake and history of dislipidemia reduced the risk death only in the univariate analysis. We did not found any interaction between age and dislipidemia or alcohol intake after including an interaction term in the multivariate analysis in the older group. Some studies have demonstrated a J-shape association between alcohol intake and ischemic stroke with a protective effect linked with light to moderate intake (53, 54). This protective effect could be related to an improvement in the lipid profile or a decrease in thrombotic factors (55, 56). Considering that we did not have reliable information about drugs in use and the lipids profiles were measured only in the admission, any comment on the impact of dislipidemia is limited to ascertain.

Some limitations need to be considered in our study. First, the present study is a population-based cohort from the southern of Brazil. Despite of including a heterogeneous population it is not possible to generalize the results for all Latin American countries due to different racial traits for each region. Secondly, the eGFR was based on a single creatinine collection. This prevent any analysis of the renal function variability, an important finding in some

studies (57), or CKD stage classification. Despite the original CKD-EPI formula study included a small percentage of older people, it seems to show no difference in accuracy between age groups (58). The performance of CKD-EPI formula has been studied in a small group of health south Brazilians and it has demonstrated similar less bias and greater accuracy than the MDRD formula (31). Despite these limitations, our study allowed us to conclude that although eGFR is strongly influenced by patients' age; renal function is an independent predictor of poor outcome after stroke patients younger than 65 years-old. We believe that new studies regarding renal protective measures should be considered in this younger population in the future.

## References

1. Parfrey P, Foley R. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1606-15.
2. Go A, Chertow G, Fan D, McCulloch C, Hsu C-y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med.* 2004;351(13):1296-305.
3. 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.
4. Mostofsky E, Wellenius G, Noheria A, Levitan E, Burger M, Schlaug G, et al. Renal function predicts survival in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;28:88-94.
5. 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.* 2009;24(1):194-200.
6. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA.* 2007;298(17):2038-47.
7. 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.
8. 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.
9. van der Velde M, Bakker S, de Jong PE, Gansevoort R. Influence of age and measure of eGFR on the association between renal function and cardiovascular events. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2053-9.
10. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky K, Landefeld C, Sen S, Mehta K, et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:846-53.
11. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol.* 2007;6(2):182-7.
12. Bonita R, Mendis S, Truelsen T. The global stroke initiative. *Lancet Neurol.* 2004;3:392-3.
13. 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.
14. 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.
15. Nakayama M, Metoki H, Terawaki H, Ohkubo T, Kikuya M, Sato T, et al. Kidney disfunction as as risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population - the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1910-5.
16. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low Glomerular Filtration Rate and Risk of Stroke: Meta-analysis. *BMJ.* 2010;341(c4249):1-10.
17. Friedman P. Serum creatinine: an independent predictor of survival after stroke. *J Intern Med.* 1991;229(2):175-9.

18. Hojs 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.
19. Brzosko S, Szkolka T, Mysliwiec M. Kidney disease is a negative predictor of 30-day survival after acute ischaemic stroke. *Nephron Clin Pract*. 2009;112(2):c79-85.
20. Ovbiagele B. Impairment in glomerular filtration rate or glomerular filtration barrier and occurrence of stroke. *Arch Neurol*. 2008;65(7):934-8.
21. Zilong H, Bo W, Sen L, Fan-Yi K, Wen-Dan T, De-Ren W, et al. Association between renal function and clinical outcomes in patients with acute stroke. *European Neurology*. 2010;63(4):237-42.
22. Yahalom G, Schwartz R, Schwammenthal Y, Merzeliak O, Toashi M, Orion D, et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1296-303.
23. Collins TC, Petersen NJ, Menke TJ, Soucek J, Foster W, Ashton CM. Short-term, intermediate-term, and long-term mortality in patients hospitalized for stroke. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(1):81-7.
24. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2758-65.
25. 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;80:749-54.
26. IBGE. Estimativas populacionais para os municípios brasileiros em 01/07/2005. 2007 [01/11/2005]; Available from: [www.ibge.gov.br/cidadesat/default.php](http://www.ibge.gov.br/cidadesat/default.php).
27. Sudlow C, Warlow C. Comparing stroke incidence worldwide : what makes studies comparable ? *Stroke*. 1996;27:550-58.
28. THE WHO STEPWISE APPROACH TO STROKE SURVEILLANCE. Overview and Manual (version2.0), Noncommunicable Diseases and Mental Health. World Health Organization. World Health Organization; [20.06.2008]; Available from: <http://www.who.int/chp/steps/stroke/manual/en/index.html>.
29. 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;58:113-30.
30. Levey A, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman H, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12.
31. Soares A, Eyff T, Campani R, Ritter R, Weinert L, Camargo J, et al. Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations in Healthy South Brazilians. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(6):1162-65.
32. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355-69.
33. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Survival and recurrence following stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 1982;13(3):290-195.
34. Anderson C, Jamrozik K, Broadhurst R, Stewart-Wynne E. Predicting survival for 1 year among different subtypes of stroke. Results from the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 1994;25:1935-44.
35. 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.



36. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology*. 1998 Jan;50(1):208-16.
37. Howard G, Walker MD, Becker C, Coull B, Feibel J, McLeroy K, et al. Community Hospital-Based Stroke Programs: North Carolina, Oregon, and New York III. Factors Influencing Survival after Stroke: Proportional Hazards Analysis of 4219 Patients. *Stroke*. 1986;17(2):294-9.
38. Censori B, Camerlingo M, Casto L, Ferraro B, Gazzaniga GC, Cesana B, et al. Prognostic Factors in First-Ever Stroke in the Carotid Artery Territory Seen Within 6 Hours After Onset. *Stroke*. 1993;24:532-5.
39. Carlberg B, Asplund K, Hagg E. The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke. *Stroke*. 1993;24:1372-5.
40. El Nahas A. Cardio-kidney-damage: a unifying hypothesis. *Kidney Int* 78:14-18, DOI 10.1038/ki.2010.123
41. 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.
42. Wang F, Ye P, Luo L, Xiao W, Wu H. Association of risk factors for cardiovascular disease and glomerular filtration rate: a community-based study of 4925 adults in Beijing. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3924-31.
43. Clase C, Gao P, Tobe SW, McQueen MJ, Grosshenning A, Teo KK, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria as predictors of outcomes in patients with high cardiovascular risk. A cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154(5):310-8.
44. Glasscock RJ, Winearls C. Screening for CKD with eGFR:Doubts and Dangers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1563-8.
45. Lima HN, Cabral NL, Goncalves AR, Hauser A, Pecoits-Filho R. Association between Albuminuria, Glomerular Filtration Rate and Mortality or Recurrence in Stroke Patients. *Nephron Clin Pract*. 2011 Aug 31;117:246-52.
46. 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.
47. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammersgaard LP. Hemorrhagic and Ischemic Strokes Compared. Stroke Severity, Mortality, and Risk Factors. *Stroke*. 2009;40:DOI:10.116/StrokeAHA.108540112.
48. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Shinaberger CS, Gjertson DW, et al. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis*. 2005 Sep;46(3):489-500.
49. Stevens J, Cai J, Pamuk E, Williamson D, Thun M, Wood J. The effect of age on the association between body mass index and mortality. *N Eng J Med*. 1998;338(1):1-7.
50. Towfighi A, Ovbiagele B. The impact of body mass index on mortality after stroke. *Stroke*. 2009;40:2704-8.
51. Candelise L, Pinardi G, Morabito A. Mortality in acute stroke with atrial fibrillation. The Italian Acute Stroke Study Group. *Stroke*. 1991;22:169-74.

52. Lin H, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Benjamin E, et al. Stroke Severity in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 1996;27:1760-4.
53. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA*. 1999 Jan 6;281(1):53-60.
54. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2003 Feb 5;289(5):579-88.
55. Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Naruse Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke*. 2003 Apr;34(4):863-8.
56. 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 Apr;50(4):209-13.
57. 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.
58. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol* [serial on the Internet]. 2010.

**Table 1-** Baseline Characteristics of the study population

	All Cohort n=871	Age <65 n=372	Age ≥65 n=499	p value
<b>Age, years (mean±SD)</b>	66±13	54±8	75±7	
<b>Males, n(%)</b>	480(55)	236(63)	244(49)	<0.001
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup> (mean±SD)</b>	26±5	27±5	26±4	0.028
<b>Blood Pressure</b> mmHg (mean ± SD)				
<b>Systolic</b>	157±33	157.5±34	157±32	NS
<b>Diastolic</b>	94±18	96±20	93±17	NS
<b>*NIH Stroke Scale</b>	4(7)	4(7)	4.5(7)	NS
<b>Stroke Risk Factors, n(%)</b>				
<b>Hypertension</b>	656(75)	246(66)	410(82)	<0.001
<b>Smoker</b>	198(23)	129(35)	69(14)	<0.001
<b>Diabetes Mellitus</b>	261(30)	89(24)	172(34.5)	0.001
<b>Dislipidemia</b>	245(28)	95(25.5)	150(30)	NS
<b>Alcohol Intake</b>	226(26)	135(36)	91(18)	<0.001
<b>Myocardial Infarction</b>	107(12)	42(11)	65(13)	NS
<b>Angina</b>	167(19)	68(18)	99(20)	NS
<b>Atrial Fibrillation</b>	148(17)	37(10)	111(22)	<0.001
<b>Previous Stroke</b>	231(26)	67(18)	164(33)	<0.001
<b>Biochemical Variables</b>				
<b>eGFR, ml/min/1.73m<sup>2</sup>(mean±SD)</b>	73.6±23	84.8±23	65.3±19	<0.001
<b>*Creatinine, mg/dl</b>	0.95(0.4)	0.90(0.3)	1.0(0.4)	<0.001
<b>*Glucose, mg/dl</b>	117(57)	113.5(57)	117(57)	NS
<b>*Total Cholesterol, mg/dl</b>	198(66)	202(68)	194(65.5)	0.013
<b>Death after 30 days</b>	119(14)	23(6)	96(19)	<0.001

\* median (interquartile range),

\*\* Chi-square test for categorical variables and Mann-Whitney test for continuous variables.

BMI= body mass index; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure;

NIH Scale= National Institutes of Health Stroke Scale [1 (less severe) to 42 (more severe)];

NS= not significant

**Table-2** Univariate Analysis for baseline characteristics associated with mortality in the whole cohort and age groups.

Variables	Whole Cohort			Age <65			Age ≥65		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	p	HR	95%CI	P
<b>Age</b>	1.06	1.04-1.07	<0.001	1.05	0.99-1.11	NS	1.05	1.03-1.08	<0.001
<b>Gender</b> (female=1)	1.08	0.75-1.54	NS	0.75	0.31-1.81	NS	0.97	0.65-1.44	NS
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	0.93	0.89-0.97	0.001	0.90	0.81-0.99	0.039	0.95	0.90-1.00	0.033
<b>Hypertension</b>	1.88	1.14-3.10	0.014	1.44	0.57-3.66	NS	1.56	0.85-2.86	NS
<b>Diabetes</b>	0.97	0.66-1.44	NS	2.10	0.91-4.84	NS	0.68	0.43-1.07	NS
<b>Dislipidemia</b>	0.67	0.43-1.04	NS	1.02	0.40-2.58	NS	0.57	0.34-0.93	0.026
<b>Atrial Fibrillation</b>	2.83	1.94-4.13	<0.001	2.59	0.96-6.98	NS	2.33	1.54-3.52	<0.001
<b>Smoking</b>	0.90	0.56-1.40	NS	1.02	0.43-2.40	NS	1.37	0.81-2.31	NS
<b>Myocardial Infarction</b>	1.21	0.72-2.01	NS	1.71	0.58-5.04	NS	1.03	0.58-1.85	NS
<b>Angina</b>	1.36	0.89-2.06	NS	2.02	0.83-4.92	NS	1.16	0.72-1.87	NS
<b>Previous Stroke</b>	2.25	1.57-3.23	<0.001	2.46	1.04-5.81	0.040	1.80	1.20-2.67	0.004
<b>Alcohol Intake</b>	0.43	0.25-0.73	0.002	0.61	0.24-1.56	NS	0.51	0.26-0.98	0.044
<b>eGFR &lt;60</b> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	1.93	1.35-2.76	<0.001	3.85	1.68-8.78	0.001	1.14	0.76-1.70	NS
<b>Glucose</b> (mg/dl)	1.00	1.00-1.00	NS	1.00	0.99-1.00	NS	1.00	0.99-1.00	NS
<b>Total Cholesterol</b> (mg/dl)	1.00	0.99-1.00	NS	1.00	0.99-1.01	NS	1.00	0.99-1.00	NS
<b>Systolic Blood Pressure</b> (mmHg)	1.00	0.99-1.00	NS	1.00	0.99-1.01	NS	0.99	0.99-1.00	NS
<b>Distolic Blood Pressure</b> (mmHg)	0.99	0.98-1.00	NS	1.00	0.97-1.02	NS	0.99	0.98-1.01	NS

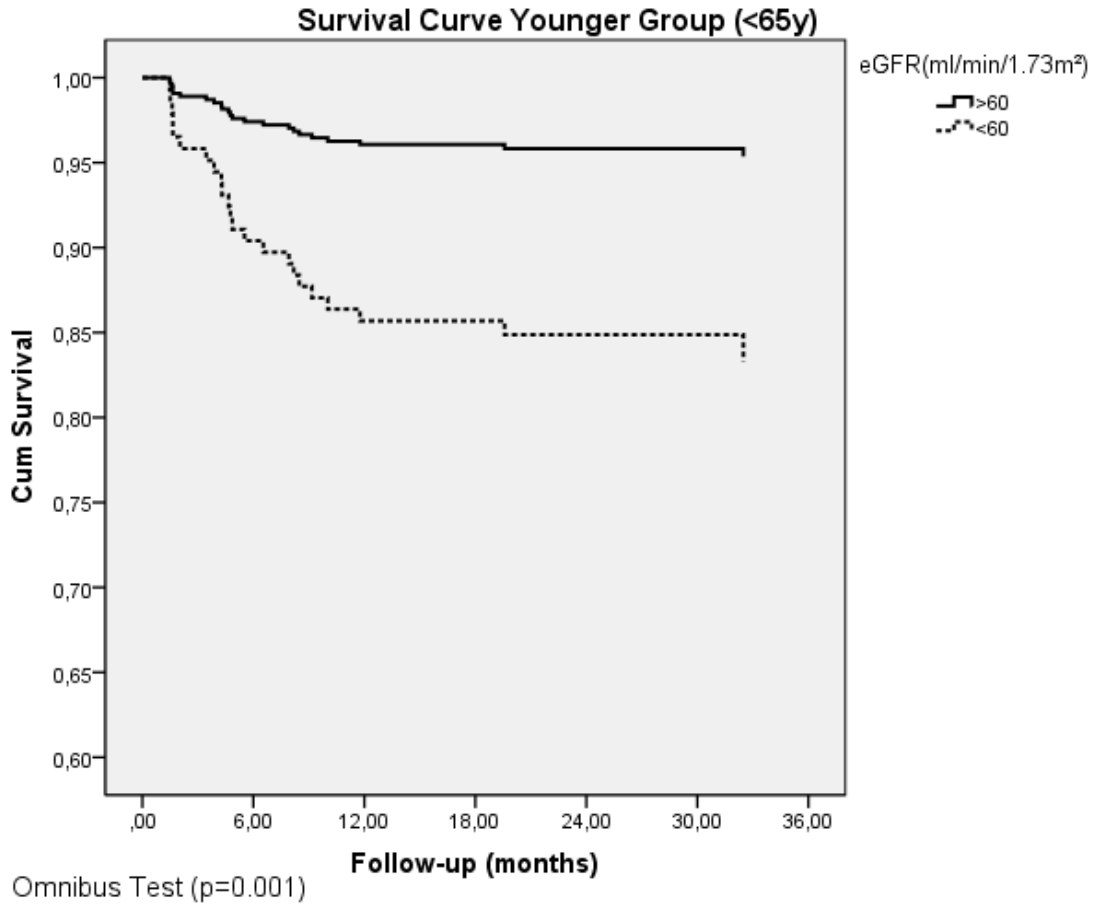
BMI=body mass index; eGFR=estimated glomerular filtration rate; NS=not significant

**Table-3** Multivariate Analysis for baseline characteristics associated with mortality in the whole cohort and age groups.

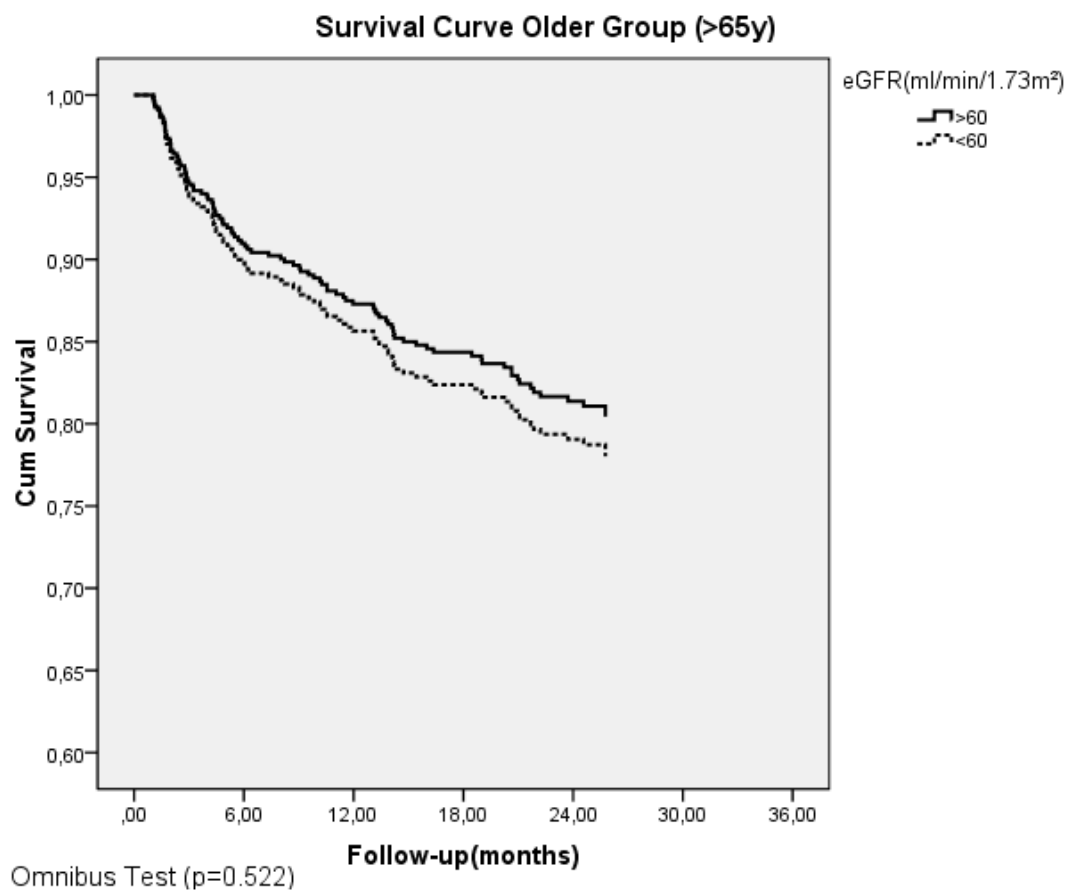
Variables	Whole Cohort			Age <65			Age ≥65		
	HR	95%CI	<i>p</i>	HR	95%CI	<i>p</i>	HR	95%CI	<i>p</i>
<b>Age</b>	1.04	1.02-1.06	<0.001				1.05	1.02-1.08	0.001
<b>Gender</b> (female=1)	0.70	0.48-1.03	NS	0.80	0.32-1.96	NS	0.84	0.55-1.28	NS
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	0.95	0.90-0.99	0.018	0.91	0.82-1.01	NS			
<b>Dislipidemia</b>									
<b>Atrial Fibrillation</b>	2.04	1.38-3.02	<0.001				2.09	1.37-3.19	0.001
<b>Previous Stroke</b>	1.71	1.19-2.47	0.004	2.22	0.93-5.32	NS	1.67	1.12-2.50	0.012
<b>Alcohol Intake</b>	0.58	0.33-1.00	NS				0.55	0.28-1.10	NS
<b>eGFR &lt;60</b> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	1.18	0.81-1.73	NS	3.34	1.44-7.72	0.005	0.93	0.62-1.41	NS

BMI=body mass index; eGFR=estimated glomerular filtration rate; NS=not significant

**Figure 1:** Analysis of survival of patients surviving more than 30 days after ischemic and younger than 65 years-old.



**Figure 2:** Analysis of survival of patients surviving more than 30 days after an ischemic and older than 65 years-old.



## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho foi o primeiro estudo brasileiro a analisar a TFG estimada diminuída como um preditor de mortalidade em uma ampla coorte de pacientes com AVC isquêmico estratificado por grupo etário. Mesmo levando em conta que a fórmula empregada para avaliação da função renal ainda não tem sido amplamente utilizada na população brasileira, os resultados demonstraram-se semelhantes mesmo quando usada uma fórmula rotineiramente empregada no nosso meio clínico (Cockcroft-Gault). Algumas considerações adicionais poderiam ser levantadas com referência aos nossos achados. Sabe-se que a taxa de mortalidade após um AVC é maior no primeiro ano seguido do evento [105] e que as próprias complicações diretas ou indiretas do AVC são responsáveis pelos óbitos nos primeiros meses, e não por causa de novos eventos cardiovasculares [105, 133]. Dessa forma, nosso estudo teve o cuidado de excluir aqueles pacientes com óbitos ocorridos no primeiro mês. Apesar de não ter sido possível uma definição das causas de óbito, conseguiu-se minimizar aquelas causas relacionadas à própria gravidade ou complicações iniciais do AVC isquêmico. Grande parte dos estudos já publicados não excluiu tais casos de fatalidade que ocorreram logo após o evento, ou seja, nos primeiros 30 dias. Portanto, nosso estudo considerou como desfecho aqueles óbitos que supostamente poderiam ter uma melhor correlação com a severidade da doença aterosclerótica.

DM e HAS foram as duas doenças mais prevalentes encontradas na amostra examinada, achado que corrobora outras pesquisas semelhantes [12, 17]. Já com relação à distribuição étnica, houve um predomínio de indivíduos caucasianos, o que não permite qualquer consideração no que diz respeito ao impacto da etnia no prognóstico após o AVC isquêmico. Parte dessa alta prevalência de indivíduos caucasianos pode estar associada à autodefinição de etnia fornecida pelo participante do estudo. Desse modo, nossos achados não podem ser generalizados para toda a população brasileira. Por outro lado, a



amostragem incluiu indivíduos com forte influência de descendentes europeus que pode ser encontrada em diversas outras cidades do sul do Brasil [134].

Em um estudo preliminar realizado com parte da amostra estudada, a TFG estimada diminuída não foi associada a uma maior mortalidade ou ocorrência de novo AVC após o primeiro evento [135]. Nesse estudo anterior não foi possível a avaliação da TFG estratificada pela idade em virtude do limitado número da amostra. Reforçando o que já tem sido argumentado por El-Nahas [58] e O'Hare [27], Glassock e Winearls questionam se a estratificação de DRC baseada apenas na TFG estimada por meio de fórmula, sem considerar o natural declínio desta com o envelhecimento, é válida para avaliar risco cardiovascular nos estágios mais leves [136], sobretudo nos indivíduos com TFG entre 45 e 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, que é bastante prevalente na população idosa [3]. Segundo Glassock e Winearls, apenas a redução leve da TFG estimada, sem a evidência de outros marcadores de lesão renal, tal como proteinúria, pode não ter uma conotação de doença renal propriamente dita particularmente nos indivíduos mais idosos. Nosso estudo não foi capaz de analisar outros marcadores de lesão renal, porém encontrou uma forte associação da TFG estimada diminuída com a maior mortalidade nos indivíduos mais jovens do que 65 anos após AVC isquêmico. Acreditamos ainda que a maior mortalidade possa estar associada a outros fatores de riscos cardiovasculares ditos como não tradicionais presentes nos indivíduos com DRC. Entre eles destacamos a presença de anemia [43], da atividade inflamatória aumentada [137], da deficiência de vitamina D [138], da hiperfostatemia [139] e das alterações cardíacas estruturais [140].

Dessa forma, nossa pesquisa revelou uma associação da TFG estimada diminuída com uma maior mortalidade após AVC isquêmico em indivíduos mais jovens (<65 anos). A idade foi um fator limitante na análise de tal associação entre indivíduos mais idosos. Novos estudos são necessários para correlacionar outros fatores encontrados entre os indivíduos com TFG diminuída, próprios da DRC, bem como o emprego de medicações nefroprotetoras no impacto dessa maior mortalidade em indivíduos abaixo de 65 anos.

## 6 CONCLUSÕES

- Uma baixa TFG estimada pela fórmula CKD-EPI é um independente preditor de risco para mortalidade após um AVC isquêmico apenas nos indivíduos com menos de 65 anos de idade.
- Tal associação não foi observada em indivíduos com idade mais avançada (>65 anos).

## 7 BIBLIOGRAFIA

1. El Nahas, A. and A. Bello, *Chronic kidney disease: the global challenge*. Lancet, 2005. **365**: p. 331-40.
2. U.S. Renal Data System, *USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. 2010 20/11/2010]; Available from: <http://www.usrds.org/atlas.htm>.
3. Coresh, J., et al., *Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States*. JAMA, 2007. **298**(17): p. 2038-2047.
4. *World Health Organization: The Global Burden of Disease: 2004 update*. 2008: Geneva.
5. Keith, D., et al., *Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization*. Arch Intern Med, 2004. **164**: p. 659-63.
6. Kaste, M., R. Fogelholm, and A. Rissanen, *Economic burden of stroke and the evaluation of new therapies*. Public Health, 1998. **112**: p. 103-112.
7. Strong, K., C. Mathers, and R. Bonita, *Preventing stroke: saving lives around the world*. Lancet Neurol, 2007. **6**(2): p. 182-187.
8. *Saúde Brasil 2007: uma análise da situação de saúde/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde*. 2008, Ministério da Saúde: Brasília. p. 641.
9. Muntner, P., et al., *Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**: p. 745-753.
10. Fried, L., et al., *Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**: p. 1364-1372.
11. Go, A., et al., *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization*. N Eng J Med, 2004. **351**(13): p. 1296-1305.
12. Hojs Fabjan, T., et al., *Ischaemic stroke - impact of renal dysfunction on in-hospital mortality*. European Journal of Neurology, 2007. **14**: p. 1351-1356.
13. Brzosko, S., T. Szkolka, and M. Mysliwiec, *Kidney disease is a negative predictor of 30-day survival after acute ischaemic stroke*. Nephron Clin Pract, 2009. **112**(2): p. c79-85.
14. Yahalom, G., et al., *Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke*. Stroke, 2009. **40**(4): p. 1296-303.
15. MacWalter, R., et al., *Does renal dysfunction predict mortality after acute stroke ? A 7-years follow-up study*. Stroke, 2002. **33**: p. 1630-1635.
16. Tsagalis, G., 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**(1): p. 194-200.
17. Mostofsky, E., et al., *Renal function predicts survival in patients with acute ischemic stroke*. Cerebrovasc Dis, 2009. **28**: p. 88-94.

18. Howard, G., et al., *Community Hospital-Based Stroke Programs: North Carolina, Oregon, and New York III. Factors Influencing Survival after Stroke: Proportional Hazards Analysis of 4219 Patients*. Stroke, 1986. **17**(2): p. 294-299.
19. Censori, B., et al., *Prognostic Factors in First-Ever Stroke in the Carotid Artery Territory Seen Within 6 Hours After Onset*. Stroke, 1993. **24**: p. 532-535.
20. Carlberg, B., K. Asplund, and E. Hagg, *The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke*. Stroke, 1993. **24**: p. 1372-1375.
21. Henon, H., et al., *Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event*. Stroke, 1995. **26**(3): p. 392-8.
22. Petty, G.W., et al., *Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989*. Neurology, 1998. **50**(1): p. 208-16.
23. Touze, E., et al., *Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis*. Stroke, 2005. **36**: p. 2748-2755.
24. Collins, T.C., et al., *Short-term, intermediate-term, and long-term mortality in patients hospitalized for stroke*. J Clin Epidemiol, 2003. **56**(1): p. 81-7.
25. Lindeman, R., J. Tobin, and N. Shock, *Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age*. J Am Geriatr Soc, 1985. **33**: p. 278-285.
26. Levey, A.S., et al., *National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification*. Ann Intern Med, 2003. **139**: p. 137-147.
27. O'Hare, A.M., et al., *Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages?* J Am Soc Nephrol, 2006. **17**: p. 846-853.
28. Raymond, N.T., et al., *Elevated relative mortality risk with mild-to-moderate chronic kidney disease decrease with age*. Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**: p. 3214-3220.
29. van der Velde, M., et al., *Influence of age and measure of eGFR on the association between renal function and cardiovascular events*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**: p. 2053-2059.
30. *National Kidney Foundation K/DOQI Guidelines*. 2002 20/06/2008]; Available from: [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_ckd/p5\\_lab\\_g4.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p5_lab_g4.htm).
31. Cockcroft, D. and M. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron, 1976. **16**: p. 31-41.
32. Levey, A., et al., *A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate*. Ann Intern Med, 2009. **150**: p. 604-612.
33. Levey, A., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation*. Ann Intern Med, 1999. **130**: p. 461-470.
34. Michels, W.M., et al. (2010) *Performance of the Cocrkoft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size*. Clin J Am Soc Nephrol, DOI: 10.2215/CJN.06870909.
35. Soares, A., et al., *Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations in Healthy South Brazilians*. Am J Kidney Dis, 2010. **55**(6): p. 1162-65.
36. Lysaght, M.J., *Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**: p. 37-40.

37. Coresh, J., et al., *Prevalence of chronic kidney and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Am J Kidney Dis, 2003. **41**: p. 1-12.
38. Manjunath, G., et al., *Level of kidney function as a risk factor of cardiovascular outcomes in the elderly*. Kidney Int, 2003. **63**: p. 1121-1129.
39. *World Population Ageing 2009*, U. Nations, Editor. 2010, United Nations Publications: New York. p. 1-129.
40. Levey, A., 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): p. 853-906.
41. Foley, R., P. Parfrey, and M. Sarnak, *Cardiovascular disease in chronic renal disease : clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease*. Am J Kidney Dis, 1998. **32**(5): p. S112-S119.
42. Henry, R.M., et al., *Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study*. Kidney Int, 2002. **62**(4): p. 1402-7.
43. McClellan, W., et al., *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**: p. 1928-1936.
44. Weiner, D., et al., *Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality : a pooled analysis of community-based study*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**: p. 1307-1315.
45. Bonita, R., S. Mendis, and T. Truelsen, *The global stroke initiative*. Lancet Neurol, 2004. **3**: p. 392-393.
46. Lee, M., et al., *Low Glomerular Filtration Rate and Risk of Stroke: Meta-analysis*. BMJ, 2010. **341**(c4249): p. 1-10.
47. Koren-Morag, N., U. Goldbourt, and D. Tanne, *Renal dysfunction and risk of ischemic stroke or TIA in patients with cardiovascular disease*. Neurology, 2006. **67**: p. 224-228.
48. Irie, F., et al., *The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population*. Kidney Int, 2006. **69**: p. 1264-1271.
49. Nakayama, M., 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**: p. 1910-1915.
50. Wang, F., et al., *Association of risk factors for cardiovascular disease and glomerular filtration rate: a community-based study of 4925 adults in Beijing*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**: p. 3924-3931.
51. London, G., et al., *Arterial media calcification in end-stage renal disease : impact on all-cause and cardiovascular mortality*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**: p. 1731-1740.
52. Bellasi, A., et al., *Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients*. Kidney Int, 2006. **70**: p. 1623-1628.
53. Schmermund, A., S. Mohlenkamp, and R. Erbel, *Coronary artery calcium and its relationship to coronary artery disease*. Cardiol Clin, 2003. **21**: p. 521-34.
54. Moe, S. and N. Chen, *Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 2008. **19**: p. 213-216.
55. Parfrey, P. and R. Foley, *The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure*. J Am Soc Nephrol, 1999. **10**: p. 1606-1615.

56. Astor, B., et al., *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**: p. 836-845.
57. Prakash, S. and A.M. O'Hara, *Interaction of Aging and CKD*. Semin Nephrol, 2009. **29**(5): p. 497-503.
58. El Nahas, A. (2010) *Cardio-kidney-damage: a unifying hypothesis*. Kidney Int **78**, 14-18 DOI: 10.1038/ki.2010.123.
59. *Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy : Report of the WHO Task Force on stroke and other cerebrovascular disorders*. Stroke, 1989. **20**: p. 1407-31.
60. Pulsinelli, W., *Ischemic cerebrovascular disease*, in *Cecil Textbook of Medicine*, R. Cecil, Editor. 2000, Saunders: Philadelphia. p. 2099-2109.
61. Pulsinelli, W., *Hemorrhagic cerebrovascular disease*, in *Cecil Textbook of Medicine*, R. Cecil, Editor. 2000, Saunders: Philadelphia. p. 2109-15.
62. McCarron, M.O., G.D. Smith, and P. McCarron, *Secular stroke trends:early life factors and future prospects*. Q J Med, 2006. **99**: p. 117-122.
63. Feigin, V.L., et al., *Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century*. Lancet Neurol, 2003. **2**(1): p. 43-53.
64. *THE WHO STEPWISE APPROACH TO STROKE SURVEILLANCE. Overview and Manual (version2.0),Noncommunicable Diseases and Mental Health. World Health Organization. 20.06.2008]; Available from: <http://www.who.int/chp/steps/stroke/manual/en/index.html>.*
65. Thorvaldsen , P., et al., *Stroke incidence, case fatality, an mortality in the WHO MONICA Project*. Stroke, 1995. **26**: p. 361-367.
66. Lessa, I. and C. Bastos, *Epidemiology of cerebrovascular accidents in the city of Salvador, Bahia, Brazil* Bull Pan Am Health Org, 1983. **17**: p. 292-303.
67. Cabral, N., et al., *Epidemiologia dos acidentes cerebrovasculares em Joinville, Brasil*. Arquivos de Neuropsiquiatria, 1997. **55**: p. 357-363.
68. Minelli, C., L. Fen, and D. Minelli, *Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matão, Brazil. A population-based prospective study*. Stroke, 2007. **38**: p. 2906-2911.
69. Cabral, N., et al., *Trends in Stroke Incidence, Mortality and Case-Fatality Rates in Joinville, Brazil : 1995-2006*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. **80**: p. 749-754.
70. André, C., et al., *Progressive decline in stroke mortality in Brazil from 1980 to 1982, 1990 to 1992, and 2000 to 2002*. Stroke, 2006. **37**: p. 2784-2789.
71. Goldstein, L., 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**: p. 1583-1633.
72. Wolf, P., et al., *Secular trends in stroke incidence and mortality : the Framingham Study*. Stroke, 1992. **23**: p. 1551-1555.
73. Brown, R., et al., *Stroke incidence, prevalence, and survival : secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989*. Stroke, 1996. **27**: p. 373-380.

74. Sacco, R., et al., *Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community : the Northern Manhattan Stroke Study*. Am J Epidemiol, 1998. **147**: p. 259-268.
75. Howard, G., et al., *Ethnic differences in stroke mortality between non-hispanic whites, hispanic whites, and blacks : the national longitudinal mortality study*. Stroke, 1994. **25**: p. 2120-2125.
76. Gorelick, P., *Cerebrovascular disease in African Americans* Stroke, 1998. **29**: p. 2656-2664.
77. Broderick, J., et al., *The greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study : preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks*. Stroke, 1998. **29**: p. 415-421.
78. Rosamond, W., 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**: p. 736-743.
79. Wu, Z., 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**: p. 462-468.
80. Welin, L., et al., *Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913*. N Eng J Med, 1987. **317**: p. 521-526.
81. Kiely, D., et al., *Familial aggregation of stroke : the Framingham Study*. Stroke, 1993. **24**: p. 1366-1371.
82. Wolf, P., et al., *Probability of Stroke : a risk profile from the Framingham Study*. Stroke, 1991. **22**: p. 312-318.
83. Haheim, L., et al., *Risk factors of stroke incidence and mortality. A 12-year follow-up of the Oslo study*. Stroke, 1993. **24**: p. 1484-1489.
84. Psaty, B., et al., *Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality*. Arch Intern Med, 2001. **161**: p. 1183-1192.
85. Kannel, W. and D. McGee, *Diabetes and cardiovascular disease : the Framingham Study*. JAMA, 1979. **241**: p. 2035-2038.
86. Burchfiel, C., et al., *Glucose intolerance and 22-year stroke incidence : the Honolulu Heart Program*. Stroke, 1994. **25**: p. 951-957.
87. Wolf, P., R. Abbott, and W. Kannel, *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study*. Stroke, 1991. **22**: p. 983-988.
88. Loh, E., et al., *Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction*. N Eng J Med, 1997. **336**: p. 251-257.
89. Komrad, M., et al., *Myocardial infarction and stroke*. Neurology, 1984. **34**: p. 1403-1409.
90. Kagan, A., J. Popper, and G. Rhoads, *Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study*. Stroke, 1980. **11**: p. 14-21.
91. Iso, H., et al., *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**: p. 904-910.
92. *Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke : 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospectives cohorts : prospective studies collaboration* Lancet, 1995. **346**: p. 1647-1653.
93. Leppala, J., et al., *Different risk factors for different stroke subtypes : association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants*. Stroke, 1999. **30**: p. 2535-2540.
94. Ohene-Frempong, K., et al., *Cerebrovascular accidents in sickle cell disease : rates and risk factors*. Blood, 1998. **91**: p. 288-294.

95. Nadareishvili, Z., et al., *Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis* Arch Neurol, 2002. **59**: p. 1162-1166.
96. Viscoli, C., et al., *A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke*. N Eng J Med, 2001. **345**: p. 1243-1249.
97. Nagata, C., et al., *Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women*. Stroke, 2004. **35**: p. 1543-1547.
98. Ascherio, A., et al., *Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men*. Circulation, 1998. **98**(1198-1204).
99. Gillum, R., M. Mussolino, and D. Ingram, *Physical activity and stroke incidence in women and men*. Am J Epidemiol, 1996. **143**: p. 860-869.
100. Song, Y., et al., *Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke : a prospective study in Korean men* Stroke, 2004. **35**: p. 831-836.
101. Di Napoli, M., F. Papa, and V. Bocola, *C-reactive protein in ischemic stroke : an independent prognostic factor*. Stroke, 2001. **32**: p. 917-924.
102. Di Napoli, M., F. Papa, and V. Bocola, *Prognostic influence of increased c-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke*. Stroke, 2001. **32**: p. 133-138.
103. Curb, J., et al., *C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men*. Circulation, 2003. **107**: p. 2016-2020.
104. Goldstein, A.H., et al. (2010) *Guideline for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, DOI: 10.1161/STR.0b013e3181fcb238.
105. Hankey, G., et al., *Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study*. Stroke, 2000. **31**: p. 2080-2086.
106. Sacco, R., et al., *Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community : the northern Manhattan Stroke Study*. Neurology, 1994. **44**: p. 626-634.
107. Truelsen, T., et al., *Trends in stroke and coronary heart disease in the WHO MONICA project*. Stroke, 2003. **34**: p. 1346-1352.
108. D'Agostinho, R.B., et al., *Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study*. Am Heart J, 2000. **139**: p. 272-281.
109. Sacco, R.L., et al., *Survival and recurrence following stroke: The Framingham Study*. Stroke, 1982. **13**(3): p. 290-195.
110. Prencipe, M., et al., *Long-term prognosis after a minor stroke: 10-year mortality and major stroke recurrence rates in a hospital-based cohort*. Stroke, 1998. **29**(1): p. 126-32.
111. Dhamoon, M.S., et al., *Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study*. Stroke, 2007. **38**(6): p. 1752-8.
112. Kaplan, R.C., et al., *Blood pressure level and outcomes in adults aged 65 and older with prior ischemic stroke*. J Am Geriatr Soc, 2006. **54**(9): p. 1309-16.
113. Marini, C., R. Totaro, and A. Carolei, *Long-term prognosis of cerebral ischemia in young adults. National Research Council Study Group on Stroke in the Young*. Stroke, 1999. **30**(11): p. 2320-5.
114. Appelros, P., I. Nydevik, and M. Viitanen, *Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year*. Stroke, 2003. **34**(1): p. 122-6.



115. Zuliani, G., et al., *Risk factors for short-term mortality in older subjects with acute ischemic stroke*. Gerontology, 2006. **52**: p. 231-236.
116. Candelise, L., G. Pinardi, and A. Morabito, *Mortality in acute stroke with atrial fibrillation. The Italian Acute Stroke Study Group*. Stroke, 1991. **22**: p. 169-174.
117. Friedman, P., *Atrial fibrillation after stroke in elderly*. Stroke, 1991. **22**: p. 209-214.
118. Putaala, J., et al., *Causes of death and predictors of 5-year mortality in young adults after first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry*. Stroke, 2009. **40**(8): p. 2698-703.
119. Lin, H., et al., *Stroke Severity in Atrial Fibrillation*. Stroke, 1996. **27**: p. 1760-1764.
120. Heuschmann, P.U., et al., *Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group*. Arch Intern Med, 2004. **164**(16): p. 1761-8.
121. Anderson, C., et al., *Predicting survival for 1 year among different subtypes of stroke. Results from the Perth Community Stroke Study*. Stroke, 1994. **25**: p. 1935-1944.
122. Bravata, D.M., et al., *Long-term mortality in cerebrovascular disease*. Stroke, 2003. **34**(3): p. 699-704.
123. Prosser, J., et al., *Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke*. Stroke, 2007. **38**(8): p. 2295-302.
124. Saposnik, G., et al., *Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke*. Stroke, 2008. **39**(8): p. 2318-24.
125. Ovbiagele, B., *Nationwide trends in in-hospital mortality among patients with stroke*. Stroke, 2010. **41**(8): p. 1748-54.
126. Williams, L.S., et al., *Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke*. Neurology, 2002. **59**(1): p. 67-71.
127. Bae, H.J., et al., *In-hospital medical complications and long-term mortality after ischemic stroke*. Stroke, 2005. **36**(11): p. 2441-5.
128. Friedman, P., *Serum creatinine: an independent predictor of survival after stroke*. J Intern Med, 1991. **229**(2): p. 175-9.
129. Agrawal, V., et al., *In-hospital outcomes with thrombolytic therapy in patients with renal dysfunction presenting with acute ischaemic stroke*. Nephrol Dial Transplant, 2009.
130. Lyrer, P.A., et al., *Renal function and outcome among stroke patients treated with IV thrombolysis*. Neurology, 2008. **71**(19): p. 1548-50.
131. Lima, H.N., et al., *Association between Albuminuria, Glomerular Filtration Rate and Mortality or Recurrence in Stroke Patients*. Nephron Clin Pract, 2010. **117**(3): p. c246-c252.
132. Sudlow, C. and C. Warlow, *Comparing stroke incidence worldwide : what makes studies comparable ?* Stroke, 1996. **27**: p. 550-58.
133. Dennis, M., et al., *Long-term survival after first-ever stroke : the Oxfordshire Community Stroke Project* Stroke, 1993. **24**: p. 796-800.
134. Alves-Silva, J., et al., *The ancestry of Brazilian mtDNA lineages*. Am J Hum Genet, 2000. **67**(2): p. 444-61.
135. Lima, H.N., et al., *Association between Albuminuria, Glomerular Filtration Rate and Mortality or Recurrence in Stroke Patients*. Nephron Clin Pract, 2011. **117**: p. 246-252.
136. Glasscock, R.J. and C. Winearls, *Screening for CKD with eGFR:Doubts and Dangers*. Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**: p. 1563-1568.

137. Honda, H., et al., *Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin alpha as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD*. Am J Kidney Dis, 2006. **47**: p. 139-148.
138. Barreto, D.V., et al., *Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(6): p. 1128-35.
139. Levin, A., et al., *Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease*. Kidney Int, 2007. **71**: p. 31-38.
140. Glassock, R.J., R. Pecoits-Filho, and S. Barbareto, *Increased Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease: What are the implications?* Dialysis & Transplantation, 2010. **39**: p. 16-19.

## 8 ANEXOS: DOCUMENTOS E PRODUÇÃO CIENTÍFICA

### 8.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PARTICIPANTE (Modelo)

Nome Sr(a). \_\_\_\_\_  
 Idade \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ de naturalidade \_\_\_\_\_  
 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 PROTOCOLO PROJETO AVC - JOINVASC

Etiqueta

## Protocolo Projeto AVC II

<b>Campo I: Demográfico</b>				
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?				

<b>Campo II: Fatores de Risco</b>	
<b>A) HAS:</b>	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 ( ) Clordina ( )
	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>B) Diabetes:</b>	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)

<b>C) Tabagismo:</b>	Ativo? Sim ( ) Não ( )      Quantidade:
<b>D) Alcoolismo:</b>	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
<b>E) Dislipidemia:</b>	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 ( )
<b>F) Antitrombóticos</b>	Aquisição Posto de Saúde: Sim ( ) Não ( )    Compra Farmácia? Sim ( ) Não ( ) Disponibilidade P.S: Sempre ( ) As Vezes ( ) Nunca ( ) Na Internação    LDL ( )      HDL ( ) Total ( )      Triglicerídeos. ( )
<b>F) Antitrombóticos</b>	Fazia Tratamento? Sim ( ) Não ( )      Regular ( ) Irregular ( ) Usa medicação? Sim ( ) Não ( ) AAS ( ) Ticlopidina ( ) Dipiridamol ( ) Clopidogrel ( ) Triflusal ( )
<b>F) Antitrombóticos</b>	Aquisição Posto de Saúde: Sim ( ) Não ( )    Compra Farmácia? Sim ( ) Não ( ) Disponibilidade P.S: Sempre ( ) As Vezes ( ) Nunca ( )
<b>G) F. A.</b>	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 ( )
<b>H) AIT Prévio</b>	Sim ( ) Não ( )
<b>I) ACO</b>	Sim ( ) Não ( )
<b>J) Drogadição</b>	Sim ( ) Não ( )
<b>K) Gravidez</b>	Sim ( ) Não ( )      Puerpério Sim ( ) Não ( )
<b>L) AVC Prévio</b>	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 ( )
<b>M)AVC Atual</b>	Rankin de admissão ( ) Rankin de alta ( ) Barthel de admissão ( ) Barthel de alta ( )
<b>Bioquímica</b>	
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 inicio infusão: _____ Hora TAC: _____
<b>Fonoaudióloga</b>	Sim ( ) Não ( )
<b>Fisioterapia</b>	Sim ( ) Não ( )
<b>Terapia Ocupac.</b>	Sim ( ) Não ( )
<b>Reab. Cognitiva</b>	Sim ( ) Não ( )
Transporte ao hospital:	Ônibus ( ) Carro Próprio/Amigo ( ) Polícia ( ) Bombeiro ( ) Resgate ( )
O que pensou no início dos sintomas?	la passar? Sim ( ) Não ( )
Outro descrever:	_____

Fez massagem? Sim ( ) Não ( )		Era derrame? Sim ( ) Não ( )	
<b>Território</b> <b>Checar com Neuro</b>	Extrac. AC ( ) Extrac. AV ( ) Intrac. VB ( ) Intrac. ACA ( ) Intrac. ACM ( )		
<b>Classificação</b> <b>Checar com Neuro</b>	1) Sind. Lacunares (LACS) ( ) 2) Sind Circulação Anterior Total (TACS) ( ) 3) Sind Circulação Anterior Parcial (PACS) ( ) 4) Sind Circulação Posterior (POCS) ( )		
<b>Descrição</b> <b>Checar com Neuro</b>	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 ( )		
<b>Fonoaudiologa</b>	Alteração de linguagem sim ( ) não ( ) qual: _____		
<b>Gisele:</b>	Utilização de traqueostomia sim ( ) não ( ) tempo: _____		
<b>Transcrever Protocolo São José</b>	Utilização de ventilação mecânica sim ( ) não ( ) tempo: _____ Pneumonias recorrentes sim ( ) não ( ) Pneumonia aspirativa sim ( ) não ( ) Paralisia Facial central direita ( ) esquerda ( ) periférica direita ( ) esquerda ( ) VO L ( ) LP ( ) P ( ) BR ( ) LIV ( ) Data		
<b>Procedimento</b>	Alimentação SNE ( ) SNG ( ) Tempo: _____ Data Da Retirada _____/_____/_____ _____/_____/_____ Gastro ( ) Jejuno ( ) Tempo: _____ Exame complementar EED ( ) VF ( )		
	<b>Laudo ORL(FEES):</b> <b>Orofaringe</b> Mobilidade língua normal ( ) alterada ( ) Controle oral normal ( ) alterada ( ) Mobilidade EVF normal ( ) alterada ( ) Estase salivar ausente ( ) presente ( ) Estase alimentar ausente ( ) presente ( ) Deglutição -3 ( ) + 3 ( )		
	<b>Laringe:</b> Pregas vocais normal ( ) alterada ( ) Estase salivar ausente ( ) presente ( ) Estase alimentar ausente ( ) presente ( ) Sensibilidade ausente ( ) presente ( ) Penetração ausente ( ) presente ( ) Aspiração laringea ausente ( ) presente ( )		
	<b>LAUDO RADIOLÓGICO (VIDEOFLUOROSCOPIA)</b> Fase oral normal ( ) alterada ( ) Fase faríngea normal ( ) alterada ( ) Aspiração ausente ( ) presente ( ) Refluxo gastro esofágico ausente ( ) presente ( ) Regurgitação nasal ausente ( ) presente ( )		
<b>Terapia Ocupacional</b>	Profissão: _____		
<b>Gisele:</b>	Escolaridade Não alfabetizado ( )		
<b>Transcrever Protocolo São José</b>	Ensino Fundamental Incompleto ( ) 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 ( )		
<b>Campo III:</b>	<b>Gisele: Checar Dado a Dado com Neurocirurgião</b>		
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: Vasoespasmo pré-operatório ( ) Dia: ___/___/___				
Vasoespasmo pós-operatório ( ) Dia: ___/___/___				
Resangramento pré-operatório ( ) Dia: ___/___/___				
Resangramento pós-operatório ( ) Dia: ___/___/___				
Hidrocefalia pré-operatório ( ) Dia: ___/___/___				
Hidrocefalia pós-operatório ( ) Dia: ___/___/___				
Óbito Sim ( ) Não ( ) Dia: ___/___/___				
<b>Campo IV: Evolução/Controle Ambulatorial</b>				
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 ( )				
<b>Reabilitação</b>	<b>30dias</b>	<b>3 m</b>	<b>6 m</b>	<b>9 m</b>
Fisioterapia	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )
	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )
	2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )
	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )
	<b>12 m</b>	<b>18 m</b>	<b>24 m</b>	<b>36 m</b>
	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )
	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )
	2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )
3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	
Terapia Ocupacional	<b>30dias</b>	<b>3 m</b>	<b>6 m</b>	<b>9 m</b>
	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )
	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )
	2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )
	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )
	<b>12 m</b>	<b>18 m</b>	<b>24 m</b>	<b>36 m</b>
	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )
	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )
2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )	
3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	
Fonoaudiologa	<b>30dias</b>	<b>3 m</b>	<b>6 m</b>	<b>9 m</b>
	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )
	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )
	2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )
	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )
	<b>12 m</b>	<b>18 m</b>	<b>24 m</b>	<b>36 m</b>
	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )
	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )
2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )	
3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	
Psicologa	<b>30dias</b>	<b>3 m</b>	<b>6 m</b>	<b>9 m</b>
	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )
	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )
	2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )
	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )
	<b>12 m</b>	<b>18 m</b>	<b>24 m</b>	<b>36 m</b>
	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )
	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )
2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )	
3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	
Outras atividades de reabilitação	<b>30dias</b>	<b>3 m</b>	<b>6 m</b>	<b>9 m</b>
	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )
	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )
	2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )
	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )
	<b>12 m</b>	<b>18 m</b>	<b>24 m</b>	<b>36 m</b>
	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )	Sim ( ) Não ( )
	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )	1x/semana ( )
2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )	2x/semana ( )	
3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	3x/sem.ou mais ( )	

	1x/semana ( ) 2x/semana ( ) 3x/sem.ou mais ( )	1x/semana ( ) 2x/semana ( ) 3x/sem.ou mais ( )	1x/semana ( ) 2x/semana ( ) 3x/sem.ou mais ( )	1x/semana ( ) 2x/semana ( ) 3x/sem.ou mais ( )	1x/semana ( ) 2x/semana ( ) 3x/sem.ou mais ( )				
Estava trabalhando quando teve o AVC? Sim ( ) Não ( )									
		<b>30dias</b>	<b>3 m</b>	<b>6m</b>	<b>9m</b>	<b>12 m</b>	<b>18 m</b>	<b>24m</b>	<b>36m</b>
Auxilio doença	não teve auxilio doença								
	teve até 1 ano após o AVC								
	teve até 2 anos após o AVC								
	teve até 3 anos após o AVC								
Retorno ao trabalho	não teve auxilio doença								
	teve até 1 ano após o AVC								
	teve até 2 anos após o AVC								
	teve até 3 anos após o AVC								
	com carteira assinada								
	sem carteira assinada								
Tipo de atividade e empresa	sem retorno ao trabalho								
	mesma ativ.e mesma empresa								
	outra ativ. e mesma empresa								
	mesma ativ. e outra empresa								
	mesma ativ. e outra empresa								
Aposentou-se?	outra ativ. e outra empresa								
	antes do AVC								
	após o AVC – até 2 anos								
	após o AVC – até 3 anos								
A renda após o AVC	não								
	ficou inalterada								
	diminuiu								
	aumentou								
Renda do Paciente após AVC em R\$ Após 1 ano _____ Após 2 anos _____ Após 3 anos _____									



## 8.2 APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Produtores Associados de Joinville



SUS - Joinville SC



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.

Helcio Pinheiro, Diretor  
Membro do C.E.P.

Dra. Luciane Mônica Deboni  
Presidente do CEP

8.3 CAPÍTULO DE LIVRO

8.3.1 Microalbuminúria e Risco Cardiovascular

ATUALIDADES EM  
**NEFROLOGIA**  
**10**

Jenner Cruz

Helga Maria Mazzarolo Cruz  
Gianna Mastroianni Kirsztajn  
Rui Toledo Barros



**sarvier**

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](mailto: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, imunoturbimetria, 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 pró-inflamatórios (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 inflamação 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 o 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] Nobakhtghighi 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, Petucco 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, Manollo 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, Strojnk 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

## 8.4 ARTIGO PUBLICADO EM REVISTA INDEXADA

8.4.1 Association between Albuminuria, Glomerular Filtration Rate and Mortality or Recurrence in Stroke Patients. *Nephron Clin Pract.* 2010, 117:246-252.

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<sup>a,b</sup> N.L. Cabral<sup>a</sup> A.R.R. Gonçalves<sup>a</sup> A. Hauser<sup>b</sup> R. Pecoits-Filho<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Medicine, Universidade da Região de Joinville, Joinville, and <sup>b</sup>Center for Health and Biological Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Paraná, Brazil

### Key Words

Albuminuria · Glomerular filtration rate · Stroke · Risk factors

### 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 m<sup>2</sup>) 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

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

### 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](mailto:karger@karger.ch)  
[www.karger.com](http://www.karger.com)

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

Accessible online at:  
[www.karger.com/nec](http://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](mailto: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, dislipidemia, 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  $-20^{\circ}\text{C}$  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  $1.73\text{ m}^2$  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  $\beta$ -blockers (16.5%).

Regarding evaluation of renal function, the mean serum creatinine was  $1.1 \pm 0.7$  mg/dl and the eGFR was  $70 \pm 2$  ml/min. Thirty-nine percent (72/185) of the individuals presented eGFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. 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  $25.1 \pm 8.7$  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  $4.6 \pm 6$  months and  $5.7 \pm 8$  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)

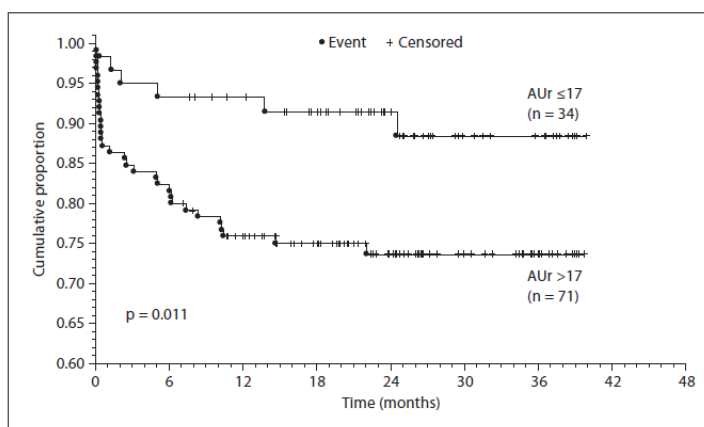
Males, %	56
Age, years (mean $\pm$ SD)	65 $\pm$ 14
Body mass index (mean $\pm$ SD)	26 $\pm$ 5
Race (%)	
White	94
Black	3
Mulatto	2
Blood pressure, mm Hg (mean $\pm$ SD)	
Systolic	155 $\pm$ 31
Diastolic	93 $\pm$ 16
Type of stroke, %	
Ischemic	74
Transitory ischemic attack	17
Hemorrhagic	8.1
NIHSS stroke 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, $\mu$ 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)].

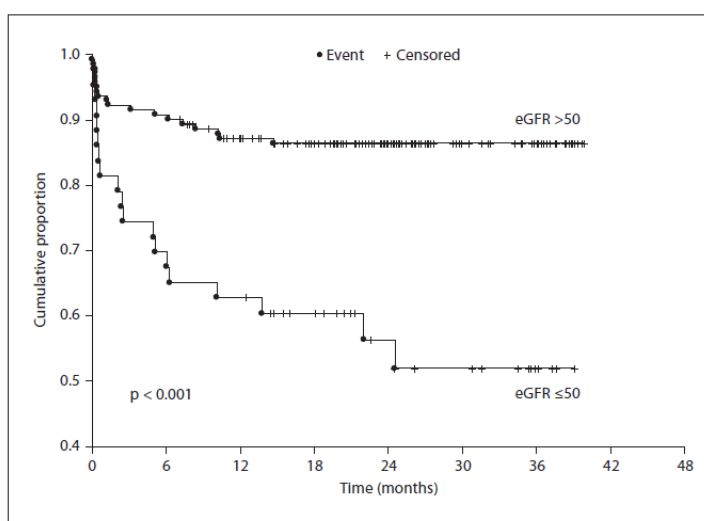
ues higher than 17 mg/g ( $p = 0.011$ ) and eGFR  $\leq 50$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ) also presented an association with a composite endpoint (fig. 1, 2). Similarly, the presence of AUr  $> 17$  mg/g was not associated with a decrease in eGFR (Fisher's test,  $p = 0.10$ ).

### 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 m<sup>2</sup>).

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, $\leq 50$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	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 m<sup>2</sup>) [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 m<sup>2</sup> presented a new event or death from CV after the first episode [13]. However, in the present study, although the eGFR  $\leq 50$  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, Senthilselvan A, Khan K, Shuaib A: How well are hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and smoking managed after a stroke or transient ischemic attack? *Stroke* 2002;33:1656–1659.
- ▶ 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):I80–I90.
- ▶ 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, Teticovic 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 Tsalgis 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 Ovbiagele 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, Strojnik J: Microalbuminuria in nondiabetic patients with acute ischemic stroke: prevalence, clinical correlates, and prognostic significance. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:15–21.
- ▶ 18 Ani C, Ovbiagele 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](http://www.ibge.gov.br/cidadesat/default.php) (accessed November 1, 2005).
- ▶ 21 Sudlow C, Warlow C: Comparing stroke 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, Stroes 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 Hoor 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 H, 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, Petucco S, De Toni R, Palatini P: Albumin excretion rate increases during acute myocardial infarction and strongly predicts early mortality. *Circulation* 1997;96:3338–3345.



## 8.5 RESUMOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS

### 8.5.1 World Congresso of Nephrology 2007 – Rio de Janeiro – Brasil/2007

A- 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

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

A. Martins<sup>1</sup>, E. S. Ribeiro<sup>2</sup>, M. C. Zimmermann<sup>2</sup>, M. Scheidemantel<sup>3</sup>, H. N. Lima<sup>3</sup>, A. R. R. Gonçalves<sup>\*4</sup>

<sup>1</sup>Nutrition, <sup>2</sup>Nurse, <sup>3</sup>Medical, Clinica de Nefrologia de Joinville, <sup>4</sup>Department 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.

### 8.5.2 II Congresso Sul Brasileiro de Nefrologia- Bento Gonçalves – Rio Grande do Sul- Brasil/2007

A- 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 $\leq$ 24,99Kg/m<sup>2</sup> (grupo 1) e  $\geq$ 25,00Kg/m<sup>2</sup> (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.

### 8.5.3 Renal Week – American Society of Nephrology: Annual Meeting- Philadelphia- Pennsylvania/2008

A- 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.

#### 8.5.4 World Congress of Nephrology 2009- Milan- Italy/2009

A- 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 1,73m<sup>2</sup> 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.

### 8.5.5 Congresso Brasileiro de Nefrologia, Vitória/Brasil 2010

**A-** Ritmo de Filtração Glomerular Diminuído é um Preditor de Morte Após Acidente Vascular Cerebral Limitado Pela Idade.

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

**Objetivo:** Os acidentes cerebrais vasculares (AVC) são a terceira causa de morte em países desenvolvidos. No Brasil representa a principal causa de morte em todas as regiões do país. A doença renal acelera o processo de aterosclerose e aumenta o risco cardiovascular (CV). Com o objetivo de encontrar novos preditores relacionados ao prognóstico após AVC, avaliou-se o ritmo de filtração glomerular estimado (RFGe) como um preditor de risco de morte geral após um AVC isquêmico (AVC I).

**Material e Métodos:** entre março de 2005 a dezembro de 2007, pacientes (pts) moradores da cidade de Joinville/Santa Catarina com diagnóstico atual de AVC I, com ou sem um evento cerebral prévio, foram incluídos no estudo após serem admitidos em um dos hospitais da cidade. Pts com diagnóstico de Acidente Isquêmico Transitório foram excluídos. Foram coletados na admissão e analisados: fatores de risco CV tradicionais, creatinina sérica(mg/dL) e RFGe(ml/min/1.73m<sup>2</sup>) através da fórmula Cockcroft-Gault e ajustada para superfície corporal total. As variáveis na análise univariada com  $p < 0.10$  foram consideradas no modelo de regressão logística de Cox para toda a coorte e para subgrupos de pts com idade superior ou inferior a 65.

**Resultados:** Durante o seguimento de  $22.3 \pm 14$  meses (mínimo de 7 meses) dos 1003 pts incluídos (52.9% homens, média idade  $67 \pm 13$  anos), houve 251(25%) de óbitos. A média da creatinina sérica foi  $1.04 \pm 0.5$  e do RFGe  $70.9 \pm 29$ . Quatrocentos e cinco pts (40%) apresentavam um RFGe menor do que 60. Na análise univariada idade, sexo feminino, história de hipertensão, fibrilação atrial (FA), doença cardíaca isquêmica, AVC prévio, RFGe diminuído e creatinina sérica elevada foram associados com o desfecho. Níveis elevados de IMC, tabagismo e ingestão de álcool foram protetores para ocorrência de morte. Na análise multivariada o aumento da idade, creatinina sérica e a presença de FA foram independentemente associados com o desfecho, mas RFGe perdeu força. RFGe diminuído foi apenas um preditor independente para morte em indivíduos com idade menor do que 65 (HR 0.987,  $p=0.006$ ).

**Conclusão:** Há uma alta prevalência de RFGe diminuído em pts com AVC I. RFGe através da fórmula CG é fortemente influenciado pela idade e pode ser um preditor de morte útil após um AVC I em indivíduos mais jovens.

## 8.5.6 World Congress of Nephrology, Vancouver/Canada 2011 (aceito para poster)

### A- Glomerular Filtration Rate is a Predictor of Mortality in Younger People Following an Ischemic Stroke

#### [SU316] GLOMERULAR FILTRATION RATE IS A PREDICTOR OF MORTALITY IN YOUNGER PEOPLE FOLLOWING AN ISCHEMIC STROKE

*Helbert Lima,<sup>1,2</sup> Norberto Cabral,<sup>2</sup> Anderson Gonçalves,<sup>2</sup> Jarrod Franklin,<sup>3</sup> Roberto Pecoits-Filho.<sup>1</sup>* <sup>1</sup>PUC-PR Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brazil; <sup>2</sup>Univille -Universidade da Região Joinville, Joinville, Santa Catarina, Brazil; <sup>3</sup>SKI -Sheffield Kidney Institute, Sheffield, Yorkshire, United Kingdom.

#### INTRODUCTION AND AIMS:

The association of renal function and prognosis after stroke has not been completely studied in developing countries. The aim of this study was investigate renal function as a predictor of death after a stroke.

#### METHODS:

We evaluated and followed for 22.3±14 months (minimum 7 months) 1,003 unselected consecutive patients with ischemic stroke (52.9% men, mean age 67±13 years) admitted to a prospective cohort from March 2005 to December 2007 in Joinville, Brazil. We analyzed traditional cardiovascular risk factors obtained by self-report and estimated glomerular filtration rate by Cockcroft-Gault formula (eGFR; ml/min/1.73m<sup>2</sup>) as predictors of mortality. Backwards stepwise regression was used to produce a model which includes all variables associated with the outcome in the univariate (p value <0.10).

#### RESULTS:

There were 251(25%) deaths during follow up. The mean creatinine was 1.04±0.5 and the eGFR 70.9±29. Among the whole cohort population four hundred and five patients (40%) presented with eGFR lower than 60. The older group had a higher prevalence of eGFR lower than 60 (26.5%) in comparison with younger patients (15%). In the univariate regression analysis age, female gender, hypertension, atrial fibrillation, ischemic heart disease and previous stroke were associated with the outcome. Higher BMI levels, a history of smoking and higher alcohol intake were all protective factors when considered univariately. Low eGFR levels were a predictor of death. In a multivariate analysis age and atrial fibrillation were independently associated with the outcome, but eGFR was not. When analyzed by age group, high eGFR levels were independently protective against death in younger (<65 years) people (HR 0.987, p=0.006).

table 1- Multivariate Regression Analysis to Death After Stroke in Younger (n=408) and Older (n=595) Patients

	YOUNGER			OLDER		
	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Gender (female=1)	1.50	0.89-2.52	NS	1.02	0.75-1.37	NS
BMI (g/m <sup>2</sup> )	0.95	0.89-1.01	NS	0.95	0.91-0.98	0.004
Diabetes	2.72	1.60-4.61	<0.001			
Atrial Fibrillation				2.14	1.59-2.87	<0.001
Previous IHD	1.71	1.00-2.95	NS			
Previous Stroke				1.35	1.01-1.81	0.040
Alcohol Intake				0.48	0.28-0.81	0.006
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	0.987	0.977-0.996	0.006	0.998	0.991-1.005	NS
Dislipidemia				0.69	0.48-0.97	0.035

IHD= ischemic heart disease; BMI= body mass index; eGFR= estimated glomerular filtration rate; NS= not significant

## 8.6 TÍTULOS ADQUIRIDOS

### 8.6.1 Fellowship by International Society of Nephrology 2009/2010





## 8.6.2 Mestrado em Ciências da Saúde pelo PPGCS/PUCPR, 2009



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: Aprovado

Prof. Dr. Norberto Luis Cabral

Conceito: Aprovado

Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo

Conceito: Aprovado

Conceito Final: Aprovado

Observações da Banca Examinadora:

---



---



---

Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho  
Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho  
Coordenador do PPGCS PUCPR