

UBIRACÉ FERNANDO ELIHIMAS JÚNIOR

**ANÁLISE DA PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA:
EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO UNIVERSITÁRIO
ESPECIALIZADO EM TRATAMENTO CONSERVADOR EM
PERNAMBUCO**

**RECIFE
2013**



UBIRACÉ FERNANDO ELIHIMAS JÚNIOR

**ANÁLISE DA PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA:
EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO UNIVERSITÁRIO
ESPECIALIZADO EM TRATAMENTO CONSERVADOR EM
PERNAMBUCO**

Dissertação aprovada pelo Programa de Pós Graduação
em Ciências Da Saúde do Centro de Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Pernambuco para a
obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho
Co-Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Lucila Maria Valente

RECIFE
2013

E42a Elihimas Júnior, Ubiracé Fernando.

Análise da progressão da doença renal crônica: experiência de um centro universitário especializado em tratamento conservador em Pernambuco / Ubiracé Fernando Elihimas Júnior. – Recife: O autor, 2013. 95 f. : il.; 30 cm.

Orientador: Brivaldo Markman Filho.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2013.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Falência Renal Crônica. 2. Fatores de Risco. 3. Hábito de Fumar. 4. Taxa de Filtração Glomerular. 5. Previsão. I. Markman Filho, Brivaldo. (Orientador). II. Título.

610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2014-057)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO UBIRACÉ FERNANDO ELIHIMAS JÚNIOR,
ALUNO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, TURMA
INICIADA EM 2011 (DOIS MIL E ONZE)**

Às nove horas do dia sete de agosto de dois mil e treze, no Auditório do Prédio das Pós-Graduações do CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho, o trabalho de Defesa de Dissertação, do mestrando **Ubiracé Fernando Elhimas Júnior** para obtenção do **Grau de Mestre em Ciências da Saúde** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto** na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr. André Falcão Pedrosa Costa**, do Departamento Clínica Médica da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNICISAL e **Dr. Odwaldo Barbosa e Silva**, do Hospital das Clínicas da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: "**Análise da Produção da Doença Crônica: Experiência de um Centro Universitário Especializado em Tratamento Conservador em Pernambuco**", tendo como orientador o Prof. Brivaldo Markman Filho, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pelo candidato, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pela candidata. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: Aproudo. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 7 de agosto de 2013.

Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto (Presidente)

Prof. Dr. André Falcão Pedrosa Costa

Prof. Dr. Odwaldo Barbosa e Silva



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Sílvio Romero Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE COORDENADOR

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

VICE- COORDENADOR

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof^a. Ângela Luiza Branco Pinto Duarte

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof^a. Cláudia Diniz Lopes Marques

Prof. Décio Medeiros Peixoto

Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho

Prof^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton Justino de Oliveira

Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira

Prof. José Ângelo Rizzo

Prof. Lucio Villar Rabelo Filho

Prof. Odwaldo Barbosa e Silva

Prof^a. Romualda Castro do Rêgo Barros

Prof. Sandro Gonçalves de Lima

Prof^a. Simone Cristina Soares Brandão

*À minha família, pelo apoio
incondicional durante toda a
concepção deste trabalho.*

AGRADECIMENTOS

A Helen Conceição dos Santos Elihimas, esposa e companheira de todos os dias difíceis e alegres.

Ao Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho, orientador, por ter acreditado na pesquisa sobre doença renal crônica.

À Prof^a. Dr^a. Lucila Maria Valente, co-orientadora, minha preceptora em Nefrologia, pelo incentivo a ser nefrologista, professor substituto e agora a obtenção do grau de mestre. Agradecemos pela vossa permissão para usar o banco de dados dos pacientes do ambulatório de doença renal crônica.

Ao Prof. Dr. José Ângelo Rizzo, pelo esforço e dedicação à pesquisa. Por nos fazer acreditar que a mudança de concepção desse país está na capacidade de dedicação que um pesquisador pode ter diante de sua pergunta.

Ao Prof. Dr. Hilton Justino, pelo auxílio a entender o processo científico e transcrever as idéias para o modelo da Academia.

Aos colegas de profissão e integrantes da equipe de serviço hospitalar de Nefrologia, Doutores Tiago Moura Lins Acioli, José Remígio Filho, Marluce Cruz, Zaira Raniere, por todas as trocas e auxílios em coberturas dos plantões na Hemodiálise para que pudéssemos cumprir a carga horária das disciplinas do Mestrado.

Aos estudantes de medicina, Victor Lemos e Mariana Leão, voluntários que abraçaram a causa da doença renal crônica e de toda essa dissertação como parte da vida acadêmica, pela ajuda incondicional para que as etapas desse processo fossem cumpridas.

Aos acadêmicos de Economia, Yuri Meirelles, Igor B. Barros e Maria Cecília Bovi, bem como às acadêmicas de enfermagem, Maria Luiza Guimarães, Jéssica Avelino e Manuella Silva, pelo auxílio à coleta de dados.

A todos os colegas de Mestrado, que transformaram o espaço reservado de uma pequena sala em um grande diretório acadêmico de amizade e conhecimento pela busca do saber científico.

RESUMO

A doença renal crônica consiste em lesão renal com perda progressiva e irreversível das funções. Na fase mais avançada, os rins não mantêm a homeostase e o paciente necessita de terapia renal substitutiva. O declínio da taxa de função renal é influenciado por vários fatores de risco que podem acelerar a progressão da doença renal. Nesta dissertação foram construídos dois artigos com objetivos distintos, porém com ênfase na influência dos fatores de risco para o declínio da função renal. O primeiro artigo, sob título Tabagismo como fator de risco para progressão da doença renal crônica – revisão sistemática objetivou identificar evidências científicas sobre o tabagismo como fator de risco para doença renal crônica. Foi uma revisão sistemática com pesquisa nas bases de dados Medline, LiLACS, SciELO, Google Acadêmico, Trials.gov e Embase, de artigos publicados entre 1998 e 2013, obedecendo a critérios de inclusão e exclusão. O segundo artigo, com título: Meta-precoce da DRC: pontuação preditiva para identificar pacientes progressores rápidos para doença renal crônica teve por objetivo construir uma pontuação preditiva baseada em dados clínicos e laboratoriais, para identificar indivíduos com alta velocidade de progressão da doença renal crônica. Foi uma coorte dinâmica, retrospectiva, baseada nos prontuários dos pacientes com doença renal acompanhados no ambulatório de nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco de janeiro de 2001 e abril de 2012, com registros de dados demográficos, parâmetros clínicos, laboratoriais, admissional e de seguimentos anuais da doença renal. Os resultados foram: na revisão, dentre 94 artigos localizados, 12 foram incluídos, dentre os quais predominaram estudos multicêntricos, realizados em países desenvolvidos, nenhum em países latino-americanos. Quatro estudos foram aleatorizados. Houve predominância do sexo masculino, variando de 50,6% a 77%. Onze estudos referiram aumento da velocidade de progressão da doença renal crônica associada ao tabagismo, tendo um apresentado resultados diferentes, pois atribuiu melhora da taxa de filtração glomerular em fumantes, igual a 0,12 ml/min/1,73m², para homens, e 0,23ml/min/1,73m², para mulheres. Houve maior risco de progressão da doença renal crônica quando o consumo excedia 15 maços/ano. No segundo artigo, com base nos fatores de risco e nas evidências clínico-laboratoriais, foi construída uma pontuação preditiva e uma equação preditora do risco de progressão rápida da doença renal crônica. A partir dessa equação, adicionalmente, foi construído um programa para cálculo da estimativa de risco de progressão. As conclusões foram: o primeiro artigo sugere que existem evidências científicas para que o tabagismo seja considerado fator de risco para progressão da doença em pacientes com doença renal crônica, mas ainda não há evidências de que tabagismo seja fator de risco para incidência de doença renal crônica em pessoas previamente, saudáveis. Para estabelecer relação causal entre tabagismo e doença renal crônica há a necessidade de desenhar uma coorte prospectiva, aleatorizada, com comparação entre indivíduos saudáveis não fumantes e tabagistas. Do segundo artigo, conclui-se que é possível, a partir de dados clínicos e laboratoriais de rotina ambulatorial, a construção de uma pontuação preditiva capaz de identificar indivíduos com alta velocidade de progressão da doença renal crônica.

Palavras-chave: Falência renal crônica. Fatores de risco. Tabagismo. Taxa de filtração glomerular. Predição.

ABSTRACT

Chronic kidney disease consists of renal injury with progressive and irreversible loss of function. In the later stage, kidneys do not maintain homeostasis and patients need renal replacement therapy. Decline of glomerular filtration rate is influenced by several risk factors that can accelerate the progression of kidney disease. In this dissertation two articles were built with different objectives, but with emphasis on the influence of risk factors for renal function decline. The first article, under the title Smoking as a risk factor for progression of chronic kidney disease - a systematic review, aimed to identify scientific evidence about smoking as a risk factor for chronic kidney disease. It was a systematic review of localization in Medline, Lilacs, SciELO, Google Scholar, Trials.gov and Embase for articles published between 1998 and 2013, according to criteria of inclusion and exclusion. The second article, titled: Early-Goal CKD: score predictive for identifying rapid progressors for chronic kidney disease patients, objectified to construct a score based in predictive clinical and laboratory data, to identify individuals with a high rate of progression of chronic kidney disease. It was a retrospective dynamic cohort based on medical records of outpatients with chronic kidney disease, followed in ambulatory of Nephrology at Clinical Hospital of Federal University of Pernambuco, between January 2001 and April 2012, with records of demographic, clinical, laboratory, admission and follow-up annual renal disease. The results were: within review, among 94 articles found, 12 were included, among which predominated multicenter studies conducted in developed countries, none in Latin American countries. Four studies were randomized. There was a predominance of males, ranging from 50.6% to 77%. Eleven studies reported progressive decline of glomerular filtration rate of chronic kidney disease associated with smoking, one study had different results, as attributed improvement in glomerular filtration rate in smokers, equal to 0.12 ml/min/1,73m², for men, and 0.23 ml/min/1,73m², for women. There was a higher risk of progression of chronic kidney disease when consumption exceeded 15 packs/year. In the second article, based on risk factors and clinical laboratory evidence, we constructed a predictive score and a predictive equation of rapid progression risk for chronic kidney disease. From this equation, additionally, we built a program for calculating the estimated risk of progression. The conclusions were: the first article proves that there are scientific evidences for smoking to be considered as risk factor for disease progression in patients with chronic kidney disease, but there are no evidences of smoking as risk factor for incidence of chronic kidney disease in people previously healthy. To establish a causal relationship between smoking and chronic kidney disease there is a need to delineate a prospective randomized cohort study, with comparison between healthy nonsmokers and smokers. The second article concluded that it is possible, from clinical and laboratory data of routine outpatient building a predictive score able to identify individuals with a high rate of progression of chronic kidney disease.

Keywords: Chronic kidney disease. Smoking. Risk factors. Glomerular filtration rate. Prediction.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Representação dos dados epidemiológicos dos pacientes em tratamento conservador de DRC entre jan 2001-abr 2012, atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE	85
Tabela 2 - Parâmetros clínicos e laboratoriais à admissão no ambulatório de DRC conservador do HC-UFPE de jan 2001-abr 2012	86
Tabela 3 - Modelo de regressão logística para progressão rápida da DRC ($V \geq 4\text{mL/min/m}^2/\text{ano}$) demonstrando pontuação em sistema binário baseado na base de dados do HC-UFPE, jan 2001-abr 2012	87
Tabela 4 - Escore de risco para alta velocidade de alta progressão da DRC $\geq 4\text{mL/min/1,73m}^2/\text{ano}$ com base no modelo de regressão logística aplicados aos pacientes atendidos no ambulatório de DRC conservador do HC-UFPE de jan 2001-abr 2012	88

LISTA DE QUADROS

APRESENTAÇÃO

Quadro 1 --Classificação da doença renal crônica, segundo K/DOQI 2002* atualizado por UK NICE 2002 2008 [†]	16
---	----

PRIMEIRO ARTIGO

Quadro 1 - Demonstra as características dos estudos observacionais e a associação entre doença renal crônica e tabagismo	51
---	----

METODOLOGIA

Quadro 1 - Definição e categorização de variáveis sociodemográficas e clínicas	27
Quadro 2 - Definição e categorização de variáveis laboratoriais e de desfecho	28

LISTA DE GRÁFICOS
SEGUNDO ARTIGO

Gráfico 1 – Curva de Kaplan-Meier para pacientes com doença renal crônica nas classes III, IV e V, acompanhados entre janeiro de 2001 e abril de 2012	89
Gráfico 2 – Curva de Kaplan-Meier para comparação de pacientes com doença renal crônica nas classes III, IV ou V entre ≥ 65 anos e <65 anos, com velocidade de progressão $\geq 4\text{mL/min/1,73m}^2/\text{ano}$	90
Gráfico 3 – Curva de Kaplan-Meier para comparação de pacientes com doença renal crônica nas classes III, IV, V entre ≥ 65 anos e <65 anos, com velocidade de progressão $< 4\text{mL/min/1,73m}^2/\text{ano}$	91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Δ Tms	Tempo médio de seguimento
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
ClCr	<i>clearance de creatinina</i>
CRISP-DM	<i>Cross Industry Standard Process for Data mining</i>
DCV	Doença cardiovascular
DM	<i>diabetes mellitus</i>
DRC	Doença renal crônica
Embase	Base biomédica de informação internacional
ERA-EDTA	<i>European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association</i>
EUA	Estados Unidos da América
GNC	Glomerulonefrite crônica
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
KDIGO	<i>Kidney Diseases Improving Global Outcomes</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	<i>Medical Literature Analyses and Retrieval Online</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
PMP	por milhão da população
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de filtração glomerular
TLCE	Termo de Livre Consentimento Esclarecido
TRS	Terapia renal de substituição
UK NICE	<i>United Kingdom National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
USRDS	<i>United States Renal Data System</i>

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	14
2 PRIMEIRO ARTIGO – TABAGISMO COMO FATOR DE RISCO PARA PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA – REVISÃO SISTEMÁTICA ..	21
3 PERGUNTA CONDUTORA.....	22
4 HIPÓTESES.....	23
5 OBJETIVOS.....	24
5.1 GERAL.....	24
5.2 ESPECÍFICOS	24
6 MÉTODOS.....	25
6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	25
6.2 LOCAL DE ESTUDO.....	25
6.3 PERÍODO	25
6.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO	25
6.4.1 Critérios de inclusão	25
6.4.2 Critérios de exclusão.....	26
6.5 ESTRATÉGIA DE OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA	26
6.6 CATEGORIZAÇÃO DE VARIÁVEIS.....	26
6.7 COLETA DE DADOS	28
6.8 PLANO DE ANÁLISE DOS DADOS	29
6.9 LIMITAÇÃO DO ESTUDO	29
6.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
6.11 ASPECTOS ÉTICOS	31
7 RESULTADOS	32
7.1 SEGUNDO ARTIGO-ALVO PRECOCE DA DRC: PONTUAÇÃO PREDITIVA PARA IDENTIFICAR PACIENTES PROGRESSORES RÁPIDOS PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA	32
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERÊNCIAS.....	35
APÊNDICES	40
APÊNDICE A – TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR.....	41
APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS	42
APÊNDICE C – EARLY GOAL CKD	43

APÊNDICE D – Artigo Original.....	45
APÊNDICE E – Original Article	65
Introdução	67
Objetivos.....	68
Material e Métodos	68
Resultados.....	71
Discussão.....	73
Conclusões	77
ANEXOS.....	92
ANEXO A – TERMO DE COMPROMISSO DO ORIENTADOR.....	93
ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA DA DIREÇÃO DO AMBULATÓRIO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO	94
ANEXO C – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO	95

1 APRESENTAÇÃO

A doença renal crônica (DRC) consiste em lesão renal com perda progressiva e irreversível das funções glomerular, tubular e endócrina dos rins. Em sua fase mais avançada, os rins não conseguem manter a homeostase e o paciente necessita de terapia renal substitutiva (ROMÃO Jr., 2004).

A incidência de DRC tem aumentado mundialmente (HAMER; EL NAHAS, 2006). Análises de dados em todo o mundo permitem afirmar ser a doença uma epidemia e um problema de saúde pública (LUGON, 2009).

A análise dos dados dos últimos censos sobre terapia renal substitutiva (TRS), no Brasil, evidenciou um crescimento preocupante. Em 2000, havia 42.695 brasileiros em hemodiálise (HD), em 2011, esse número passou para 91.091 pacientes (SESSO et al., 2012), o que equivale a crescimento de 214%, em 10 anos (BRASIL, 2013). Desses pacientes, 85% tiveram seu tratamento financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2013).

Dados americanos estimam que, para cada paciente em TRS, existam aproximadamente 50 indivíduos em tratamento conservador (HAMER; EL NAHAS, 2006). Em 2005, os Estados Unidos gastaram 20 bilhões de dólares com o tratamento da DRC e estimam gastar, até 2020, aproximadamente, 54 bilhões de dólares (LEVEY et al., 2009). No Brasil, não se tem dados de custo, incidência e prevalência da DRC em tratamento conservador. No entanto estimam-se taxa de prevalência de $405:10^6$ de habitantes e de incidência de $144:10^6$ de habitantes (SESSO et al., 2010).

O tratamento da DRC divide-se em duas fases: a fase conservadora, cujo objetivo é intervir nos fatores de risco para progressão da doença renal, e fase terminal, na qual os níveis de toxinas e o desequilíbrio da homeostase tornam-se incompatíveis com a sobrevivência, o que requer instituição de TRS (GOMES; MASTROIANNI, 2011).

O objetivo do tratamento conservador da DRC compreende as prevenções primária e secundária. A prevenção primária visa à antecipação da ocorrência da doença, pela identificação precoce dos indivíduos sob risco para desenvolver DRC (McGILL et al.,

2004). A prevenção primária diagnóstica precocemente doentes com necessidade de acompanhamento nefrológico, principalmente diabéticos, hipertensos e aqueles com história familiar de doença renal. O estudo “*An economic evaluation of early versus late referral of patients with progressive renal insufficiency*”, publicado em 2001 no *American Journal of Kidney Diseases*, comparou o custo financeiro dos pacientes encaminhados precocemente e tardiamente ao nefrologista. Os autores em sua análise demonstraram que o acompanhamento precoce por médico nefrologista foi capaz de aumentar a taxa de vida livre de hemodiálise, de diminuir os custos financeiros em cinco anos do tratamento renal substitutivo, bem como reduzir o tempo de internamento hospitalar e o óbito no primeiro ano de HD (MCLAUGHLIN et al., 2001).

Já a prevenção secundária tem como objetivo a interrupção ou a redução da velocidade da progressão da doença renal. Para tal, faz-se necessário o diagnóstico precoce das complicações e comorbidades (JAMES; HEMMELGARN; TONELLI, 2010; JENKINS; KIRK, 2010) associadas à evolução da DRC. Vários são os fatores implicados nessa progressão. Dentre eles, merecem destaque: controle da pressão arterial (SARAFIDIS et al., 2008), glicemia (BAKRIS et al., 2003), adequação dietética (HUNSICKER et al., 1997).

Adicionalmente, realiza-se investigação e tratamento das complicações da DRC como: a anemia (YEE, 2009), o distúrbio mineral ósseo (EDDINGTON; KALRA, 2010) e a doença cardiovascular (DCV) (HALLAN et al., 2007; SCHIFFRIN; LIPMAN; MANN, 2007; WEINER et al., 2004). Nesta fase do tratamento, apresentam-se ainda as infecções crônicas e câncer (LEVEY et al., 2007).

Apesar de a DRC ser uma doença universal nas populações humanas, há diferenças marcantes relacionadas a gênero, sexo, raça, etnia (PERALTA et al., 2011), localização geográfica (BECKER, 2009; ISEKI, 2008; NORRIS; NISSENSON, 2008; SHYAM; SREENIVAS; DAKSHINAMURTY, 2007), acesso à saúde (AGRAWAL et al., 2012; CREWS et al., 2010) e pobreza (YOUNG, 2010), disparidades, essas capazes de interferir acelerando a velocidade de progressão para TRS, bem como a de suas complicações avançadas (NORRIS; NISSENSON, 2008) as quais serão discutidas mais adiante nessa dissertação.

Tanto a prevenção primária, quanto a secundária, requererem a monitorização da função renal dos pacientes, avaliada por um componente estrutural, um componente funcional e outro temporal (KDIGO, 2009). Desses parâmetros, o mais largamente empregado e de mais fácil interpretação é a taxa de filtração glomerular (TFG), expressa como o volume de sangue que é completamente depurado em uma unidade de tempo (BASTOS, KIRSZTAJN, 2011).

Com base nesse parâmetro, são considerados pacientes renais crônicos todos aqueles que apresentam $TGF \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ por no mínimo três meses ou $TGF > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, com marcadores de lesão renal, considerando dano renal as anormalidades séricas, urinárias ou de imagem, presentes por três meses (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002)

Utilizando a TFG, a *National Kidney Foundation* (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002) estratificou a lesão renal em cinco estádios. Em 2008, a classificação foi atualizada pelo *United Kingdom National Institute for Health and Clinical Excellence* (UK NICE, 2008), que subdividiu o estádio 3 em 3A (leve a moderado declínio da função renal) e 3B (moderado a grave declínio da função renal), subdivisão esta reafirmada pelo comitê do *Kidney Diseases Improving Global Outcomes*, em 2013 (KDIGO, 2013), e exposta no Quadro 1.

Quadro 1 --Classificação da doença renal crônica, segundo K/DOQI 2002* atualizado por UK NICE 2002 2008[†]

Classes Funcionais	Descrição	TFG [‡] (ml/min/1,73m ²)	Sinais e sintomas
1	Lesão renal [¶] com TFG normal ou aumentada	≥ 90	ausentes
2	Lesão renal com leve redução da TFG	60-89	ausentes
3A	Lesão renal leve a moderada redução da TFG	45-59	ausentes
3B	Lesão renal moderada a grave	30-44	leves
4	Lesão renal grave redução TFG	15-29	Moderados (hiporexia, emagrecimento, dispneia, edema e palidez)
5	Insuficiência renal	< 15 (necessidade TRS ^{**})	acentuados

Legenda: *K/DOQI: *National Kidney Foundation Clinical Practice Guideline for Chronic Kidney Disease*

[†]UK NICE: *United Kingdom National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic Kidney Disease: early identification and management of chronic kidney disease in primary and secondary care (UK NICE clinical guideline 73).*

[‡]TFG (taxa de filtração glomerular)

[¶]sendo considerada lesão renal, a presença de anormalidades séricas, urinárias ou em estudos de imagem (*National Kidney Foundation, 2002*).

^{**} TRS (terapia renal substitutiva)

O estadio 1 compreende pacientes com lesão renal inicial, presença de microalbuminúria ou proteinúria, porém com função renal normal e TFG ≥ 90 ml/min/1,73 m². O estadio 2, denominado também de doença renal leve, caracteriza-se por discreto comprometimento da função renal, TFG entre 60 ml/min/1,73 m² e 89 ml/min/1,73 m², mas sem sinais ou sintomas de DRC (UK NICE, 2008).

O estadio 3, classificado como doença renal crônica moderada, inclui o subgrupo 3A, com TFG entre 45 ml/min/1,73 m² e 59 ml/min/1,73 m², denominado decréscimo leve a moderado, e o subgrupo 3B, correspondendo à TFG de 30 ml/min/1,73 m² a 44 ml/min/1,73 m², ou seja, decréscimo moderado a grave, no qual podem ocorrer queixas relacionadas à doença de base. A prevalência estimada do estadio 3B iguala-se a 4,7%, percentual que corresponde a 8,3 milhões de pessoas, nos Estados Unidos da América (COLLINS et al., 2013).

No estadio 4, que corresponde à classificação de DRC grave, a TFG encontra-se entre 15 ml/min/1,73 m² e 29 ml/min/1,73 m² associada ao relato de hiporexia, emagrecimento, dispneia, edema e palidez, decorrentes da concentração aumentada de catabólitos nitrogenados (KDIGO, 2013).

No estadio 5, caracterizado como insuficiência renal terminal ou dialítica, a TFG é menor que 15 ml/min/1,73 m², devida ao descontrole da homeostase. Nesta fase, os sintomas tornam-se acentuados e a intervenção exige a instituição de métodos de depuração artificial do sangue (KDIGO, 2013).

A adoção da TFG como parâmetro da função renal é explicada pela fisiopatologia da progressão da DRC e, por conseguinte, o declínio da função renal. Após a lesão renal inicial, ocorre diminuição da quantidade de néfrons e, conseqüentemente, as unidades remanescentes passam por um processo de adaptação estrutural e funcional, conforme descrito pelos estudos realizados na década de 1950 (PLATT, 1952).

Em um segundo momento, ocorre um aumento da pressão do capilar intraglomerular, do que decorre o aumento da permeabilidade às macromoléculas e intensificação da ultrafiltração das proteínas plasmáticas, com excessiva reabsorção tubular proteica (REMUZZI; BERTANI, 1998).

O acúmulo anormal de proteínas nos endolisossomos e no retículo endoplasmático ativa sinais nucleares dependentes do fator nuclear kappa B (NF-κB) vasoativos

independentes e genes inflamatórios. O lançamento de substâncias inflamatórias no interstício renal provoca proliferação de fibroblastos e transformação patológica das células tubulares em fibroblastos. Associado a esse processo, existe um aumento da síntese de colágeno tipo IV estimulado pela redução da massa total de néfrons e pela “*up regulation*” dos genes produtores do fator beta de transformação do crescimento (*TGF-β*). A consequência final desse processo é a fibrogênese renal completa. Clinicamente, esse estadio corresponde à insuficiência renal terminal (estadio 5), na qual ocorre perda da capacidade de homeostase hidroeletrolítica, ácido-básica e hormonal (REMUZZI; BERTANI, 1998).

A história natural da DRC invariavelmente é o declínio progressivo da taxa de filtração glomerular (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002) com perda completa das funções renais. Embora a regeneração renal tenha sido constatada em peixes e anfíbios (salamandras), em mamíferos ainda não foi evidenciada (BENIGNI; MORIGI; REMUZZI, 2010). Modelos matemáticos teóricos demonstraram que, mesmo com medidas terapêuticas adequadas, perdas maiores que 50% da massa glomerular, determinam esclerose glomerular irreversível (FOGO, 2006).

Embora se conheça a fisiopatologia da perda da função renal, ainda não se pode prever o espaço de tempo em que a evolução para o estadio 5 ocorrerá, ou seja, a velocidade de perda da TFG, fator que poderia precocemente classificar os pacientes e direcionar condutas preventivas primárias e secundárias. A progressão rápida da disfunção renal se correlaciona com aumento de mortalidade (AL-ALY et al., 2010). Em pessoas idosas, um decréscimo anual da TFG maior que 3 ml/min/1,73m²/ano foi suficiente para aumentar a mortalidade por DCV, independente da causa base (RIFKIN et al., 2008).

O estudo do declínio da função renal é capaz de fornecer ao profissional de saúde a possibilidade de estimar o intervalo de tempo para início da terapia renal substitutiva. Bem como avaliar as repercussões do tratamento conservador da DRC, realizado no ambulatório. O conhecimento acurado da velocidade de redução da TFG, a partir de fatores preditivos de risco, poderá indicar quais pacientes necessitarão de consultas com mais frequência, para instituição de intervenção adequada. Pode ainda nortear a construção de diretrizes que permitam o rastreamento dos pacientes com maior probabilidade de progressão rápida da perda da função renal. Em outras palavras, a determinação da

velocidade de redução da TFG pode facilitar decisões individualizadas precoces e redução dos custos em longo prazo nos sistemas de saúde (TAAL; BRENNER, 2006).

Essa pesquisa foi motivada por entender a relevância clínica e socioeconômica da DRC como problema de alta complexidade e custos crescentes para o SUS. Portanto, necessitando cada vez mais de serviços organizados que disponham de dados estatísticos de acompanhamento dos pacientes, como forma de melhor compreensão e adequação do tratamento. O melhor entendimento dos fatores relacionados à progressão da disfunção renal poderá ajudar na intervenção precoce sobre os grupos mais susceptíveis.

Esta dissertação está composta por três capítulos, dois dos quais estão sob a forma de artigos. O primeiro capítulo consistiu em um artigo de revisão sistemática sob título Tabagismo como fator de risco para progressão da doença renal crônica – revisão sistemática, e teve por objetivo identificar as evidências científicas sobre o tabagismo como fator de risco para progressão da doença renal crônica, com base em 12 artigos selecionados, dentre 94 identificados nas bases de dados *Medical Literature Analyses and Retrieval Online* (Medline), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LiLACS), Google Acadêmico, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), EMBASE e *Trials.gov*.

Após apresentação da pergunta condutora, hipóteses e dos objetivos geral e específicos desta dissertação, o segundo capítulo foi dedicado à apresentação detalhada dos métodos empregados na pesquisa de campo, da qual resultou o terceiro capítulo, relativo aos resultados, o qual foi apresentado sob a forma de artigo com título: **Alvo precoce da DRC: pontuação preditiva para identificar pacientes progressores rápidos para doença renal crônica terminal.**

Neste artigo, tendo por objetivo construir um escore preditivo, baseado em dados clínicos e laboratoriais, capaz de identificar indivíduos com alta velocidade de progressão da DRC, foi apresentada a equação preditora de progressão da doença renal crônica, a partir dos fatores de risco baseados em evidências clínicas e laboratoriais.

É relevante ressaltar que deste artigo resultou um programa para cálculo da estimativa de risco de progressão de doença renal crônica, a ser disponibilizado na rede de Internet, para consulta aberta, possibilitando, dessa forma, uma programação de consultas desses pacientes, baseada no risco de progressão (Apêndice C).

Finalmente, foram apresentadas as conclusões da dissertação e as referências da Apresentação e do capítulo de Métodos.

Metodologicamente, foram obedecidas as Normas Brasileiras NBR-6023, para referências; NBR-14724, para formatação de trabalhos acadêmicos; NBR 6024, para numeração de seções de trabalho acadêmico, na Apresentação e no capítulo de Métodos. Nos artigos, foram obedecidas as Normas para Autores de cada um dos periódicos para os quais foram enviados.

2 PRIMEIRO ARTIGO – TABAGISMO COMO FATOR DE RISCO PARA PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA – REVISÃO SISTEMÁTICA

Compõe o Apêndice D

Formatado para submissão no modelo Jornal Brasileiro de Nefrologia

http://www.jbn.org.br/img/Instructions_to_authors.pdf tendo por coautores

3 PERGUNTA CONDUTORA

É possível construir uma pontuação preditiva capaz de identificar indivíduos com alta velocidade de progressão da doença renal crônica com base em dados clínicos e laboratoriais de rotina ambulatorial?

4 HIPÓTESES

H_0

Baseado em dados clínicos e laboratoriais de rotina ambulatorial, não é possível construir uma pontuação preditiva capaz de identificar indivíduos com alta velocidade de progressão da doença renal crônica.

H_1

Baseado em dados clínicos e laboratoriais de rotina ambulatorial é possível construir uma pontuação preditiva capaz de identificar indivíduos com alta velocidade de progressão da doença renal crônica.

5 OBJETIVOS

5.1 GERAL

Construir uma pontuação preditiva do declínio da taxa de função renal, utilizando os dados clínicos e laboratoriais registrados nos prontuários dos pacientes com DRC acompanhados no ambulatório especializado em DRC-HC-UFPE.

5.2 ESPECÍFICOS

- Conhecer como os fatores preditores relacionam-se com o declínio da TFG nos pacientes atendidos no ambulatório de DRC do HC-UFPE.
- Determinar fatores intercorrentes que interferem no tempo de vida livre (TVL) de terapia renal substitutiva (TRS) ou DRC estágio V, dos pacientes atendidos no ambulatório de DRC do HC-UFPE.

6 MÉTODOS

6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Coorte dinâmica retrospectiva.

6.2 LOCAL DE ESTUDO

Ambulatório especializado em DRC conservador no HC-UFPE.

6.3 PERÍODO

Janeiro de 2001 a abril de 2012.

6.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes com DRC acompanhados no ambulatório especializado, os quais tiveram como desfecho a TRS (hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante) ou alcançaram o estágio V da DRC (*clearance* de creatinina $\leq 15\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$).

6.4.1 Critérios de inclusão

Prontuários de pacientes de ambos os sexos com 16 anos ou mais de idade, atendidos em pelo menos quatro consultas ou um ano de seguimento ambulatorial para tratamento da DRC nas classes III, IV ou V, em fase pré-TRS, entre janeiro de 2001 e abril de 2012, com registros de dados admissionais, demográficos, parâmetros clínicos ou laboratoriais e seguimentos anuais da DRC.

6.4.2 Critérios de exclusão

Abandono do seguimento ambulatorial.

6.5 ESTRATÉGIA DE OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA

Após revisão de literatura nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Medical Literature Analyses and Retrieval Online* (Medline) via portal Pubmed, Embase via portal Saúde Baseada em Evidências, Google acadêmico e Trials.gov, em busca de instrumentos e referenciais que nortegassem a pesquisa. Foi elaborado projeto de pesquisa e confeccionado um instrumento de coleta de dados com as variáveis pertinentes ao objeto estudado (Anexo-1).

Como se tratava de um estudo em prontuários não se fez necessária a elaboração de Termo de Livre Consentimento Esclarecido (TLCE), mas foi necessária a anuência do coordenador do serviço de Nefrologia e do diretor do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco as quais foram prontamente assentidas. Desta forma, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Pernambuco e após sua aprovação, sob CAAE 0466.0.172.000-11, foram iniciadas as fases de coleta de dados.

6.6 CATEGORIZAÇÃO DE VARIÁVEIS

Na seleção inicial foram resgatados 1450 prontuários, após aplicação dos critérios foram selecionados 332 prontuários. Em seguida, os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a velocidade média anual de declínio da função renal, ao longo do período de acompanhamento da pesquisa.

Quadro 1 - Definição e categorização de variáveis sociodemográficas e clínicas

	Variáveis	Definição	Categorização
Independentes demográficas	Idade	Medida do tempo em anos de existência do indivíduo.	Considerada variável categórica contínua em anos completos subdividida em <35anos; 35-45anos; 45-55anos; 55-65anos; >65 anos
	Gênero	Definido como sexo biológico ao nascimento conforme prontuário	Considerado masculino e feminino
	Cor da pele	Definido como as tonalidades de pele (CAMARGO, 2009) registradas no prontuário	Categorias de branco; preto, e pardo que remete à ascendência negra
Independentes Clínicas	Taxa de filtração glomerular ou <i>clearance</i> de creatinina (ClCr)	Utilizada como estimativa da função renal pela fórmula de Cockcroft -Gault (1976)	classe I classe II classe IIIa e IIIb classe IV classe V
	Velocidade de declínio da função renal ou de Progressão da DRC	Calculada pela diferença escalar de duas taxas de filtração glomerular sucessivas no intervalo de um ano Matematicamente representada: $TFG(n-1) - TFG(n) \div ano$	$V \geq 4\text{mL} / \text{min}/1,73\text{m}^2/\text{ano}$ (Progressão rápida) $V < 4\text{mL} / \text{min}/1,73\text{m}^2/\text{ano}$ (Progressão lenta)
	Diagnóstico etiológico	Doença que determinou a admissão no ambulatório	Diabetes mellitus (DM) Hipertensão arterial (HAS) DM + HAS Glomerulonefrite crônica Indeterminada Outras
	Nível de pressão arterial sistêmica,	Utilizados os critérios do NIH (<i>National Institute of Health</i>) (BAKRIS et al., 2003)	Pressão arterial sistólica • Normotenso: <120 mmHg • Pré-hipertenso: 120-139 mmHg • Hipertenso: ≥ 140 mmHg
			Pressão arterial diastólica • Normotenso: <80 mmHg • Pré-hipertenso: 80-89 mmHg • Hipertenso: ≥ 90 mmHg

Quadro 2 - Definição e categorização de variáveis laboratoriais e de desfecho

Variáveis		Método de dosagem	Valores de referência normais
Independentes laboratoriais	Glicemia de jejum*	Dosada pelo método da hexoquinase	70-100 mg/dL
	Hemoglobina*	Dosado pelo método ABX pentra DX120 com revisão de lâmina.	11-12 g/dL*
	Hematócrito*	Dosado pelo método ABX pentra DX120 com revisão de lâmina.	33-36%*
	Cálcio sérico*	Dosado pelo método de Scharzenbach com orto-cresolftaleína	8,6-10,5 mg/dL
	Fósforo inorgânico^{†*}	Dosado pelo método molibdato UV	2,5-4,5 mg/dL
	Albumina sérica*	Dosada pelo método imunoturbidimétrico com anticorpos policlonais anti- albumina com tampão TRIS	3,97-4,94 g/dL
	Paratormônio* intacto (PTHi)	Dosado pelo método da quimioluminescência	12 a 65 pg/mL
Dependente ou desfecho	Desfecho clínico	Início de terapia renal substitutiva ou progressão da DRC ao estágio V (<i>clearance</i> de creatinina ≤ 15 mL/min/1,73m ²) Pacientes admitidos em classe V foram seguidos até evolução para TRS.	Abandono Conservador Início TRS

Legenda: *Valores de referência para pacientes renais crônicos de acordo com o National Kidney Foundation/2002.

*As amostras de sangue e urina foram processadas por automação no aparelho Cobas (6000) C501[®] da Roche, exceto o paratormônio dosado no aparelho Architect i2000 SR[®] da ABBOT

[†] Valores de referência para pacientes renais crônicos de acordo com o KDIGO/2009

6.7 COLETA DE DADOS

Os dados dos prontuários foram coletados após aprovação desta pesquisa pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco, anuência do diretor do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e do coordenador do serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

A coleta de dados foi secundária em prontuário padronizado do ambulatório de DRC HC-UFPE.

6.8 PLANO DE ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram compilados em planilha do Excel 2007 e analisados com o programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*[®], versão 17.0 para Windows.

6.9 LIMITAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi realizado a partir de informações coletadas nos prontuários, o que poderia acarretar viés de informação. Este viés é relacionado com erros de classificação dos elementos das amostras, erros de mensuração das variáveis, ou na variabilidade de definições utilizadas ao se coletar os dados. No entanto pode-se admitir que esse viés de informação não invalidou o escore proposto, uma vez que 11 das 13 variáveis clínico-laboratoriais incluídas no modelo, eram quantitativas e tiveram seus limites de normalidade reduzidos ao longo do tempo, diminuindo a subestimação de risco e sua influência como possíveis fontes de viés. Visando minimizar esse tipo de viés, a coleta foi realizada em ficha padronizada. O segundo tipo de viés possível é o de seleção devido ao ambulatório especializado em DRC ser realizado em Hospital de nível terciário (alta complexidade) no SUS.

6.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Realizou-se mineração dos dados (Data Mining) utilizando-se a metodologia *Cross Industry Standard Process for Data Mining (CRISP-DM)* (SHEARER et al., 2000) subdividida em seis fases ou passos da mineração:

1. Entendimento do negócio
2. Entendimento dos dados
3. Preparação dos dados
4. Modelagem

5. Avaliação do desempenho

6. Utilização ou aplicação

A análise descritiva foi apresentada utilizando as medidas de tendência central sob a forma de média, mediana, moda, desvio padrão e percentuais. O teste do Qui-Quadrado de K. Pearson (χ^2) foi utilizado como teste de significância para averiguar as associações entre os parâmetros clínicos e laboratoriais.

Em seguida, realizou-se a análise bivariada das variáveis coletadas entre os grupos de alta progressão (≥ 4 mL/min/1,73m²/ano) e baixa progressão (< 4 mL/min/1,73m²/ano). Foi construída uma regressão logística com seleção das variáveis pelo método *enter* (HOSMER e LEMESHOW 2005) entre todas as variáveis cadastradas. Após 20 passos de exclusão ou eliminação dos parâmetros menos significativos, obteve-se a relação das variáveis implicadas. Para todos os testes, fixou-se em 5% ($p < 0,05$) o nível de rejeição da hipótese de nulidade que quando presente, foi identificado. Construiu-se um escore de predição para o risco de progressão da DRC, variando de zero a 100 pontos, resultante da soma dos fatores binários, nos quais zero representou ausência do fator e um, sua presença.

Utilizando os parâmetros clínico-laboratoriais e os dados sobre progressão, foi construída a equação de predição de regressão logística baseada na razão das chances do paciente ser progressor rápido de acordo com a seguinte função:

$$\ln\left(\frac{\pi(x)}{1-\pi(x)}\right) = \ln\left(\frac{\pi[(\geq 4\text{ml/min/1,73m}^2)/\text{ano}]}{1-\pi[(\geq 4\text{ml/min/1,73m}^2)/\text{ano}]}\right)$$

$$\ln\left(\frac{\pi[(\geq 4\text{ml/min/1,73m}^2)/\text{ano}]}{1-\pi[(\geq 4\text{ml/min/1,73m}^2)/\text{ano}]}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_i X_i =$$

$$\pi[(\geq 4\text{ml/min/1,73m}^2)/\text{ano}] = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i x_i)}} \text{ onde, } e=2,718$$

No cálculo da análise da sobrevida livre de terapia renal substitutiva ou alcance da classe funcional V da DRC, utilizou-se a curva de Kaplan-Meier e o teste de *Logrank* (*Mantel - Cox*) para análise da significância.

6.11 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi submetido para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) que o registrou sob CAAE – 0466.0.172.000-11, e o analisou conforme a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa foi autorizada pelo Diretor do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e pela Coordenação do Serviço de Nefrologia da Universidade Federal de Pernambuco.

7 RESULTADOS

7.1 **SEGUNDO ARTIGO-ALVO PRECOCE DA DRC: PONTUAÇÃO PREDITIVA PARA IDENTIFICAR PACIENTES PROGRESSORES RÁPIDOS PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Compõe o Apêndice E

Formatado para submissão no modelo *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*

<http://cjasn.asnjournals.org/site/misc/CJASNiforaApr13.pdf>

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa evidenciou a importância da identificação dos pacientes renais crônicos com progressão rápida do declínio da função renal. Existe um problema crescente no Brasil que é o envelhecimento associado à coexistência das doenças crônico-degenerativas. Somando-se a isso existe, ainda, a disparidade social e o baixo nível socioeconômico da população.

Perde-se o seguimento de muitos pacientes que poderíamos conduzir em ambiente ambulatorial, entretanto a dificuldade de hierarquizar o atendimento da DRC, ao longo da cadeia do SUS, faz com que pacientes sejam acompanhados muito tardiamente sem possibilidade de retardar declínio da função renal, ou pelo menos diferenciar o tipo de atendimento.

Esse estudo demonstrou que os pacientes progressores rápidos possuem o tempo de vida livre de TRS de sete meses contra dezenove meses dos progressores lentos, o momento agora, é repensarmos como conduzir de forma eficiente esse grupos. O escore *Early Goal* CKD presta exatamente para que seja implantado na prática, um dos princípios do SUS a equidade, ou seja, tratar de forma diferente os diferentes. Pacientes progressores rápidos são mais graves, necessitam de uma abordagem multidisciplinar mais intensa, quanto decisão de TRS, avaliação cardiovascular e apoio psicossocial às famílias.

O estado de Pernambuco e o Brasil, como um todo, ainda não desenvolveram assistências integrais ao paciente renal crônico. Convive-se com o custo da hemodiálise e do transplante renal deixando o ambulatório de tratamento conservador da DRC em segundo plano nas metas propostas. É necessária uma inversão de valores no campo da prevenção primária e secundária. Capacitar, descentralizar e educar profissionais provedores de saúde. Nenhum hospital conseguirá isoladamente ser sede de toda a assistência relacionada à doença renal. É preciso construir uma rede pactuada e hierarquizada de atendimento, na qual a compreensão das classes funcionais esteja atrelada a velocidade de declínio da função renal. Com isso o paciente possa ser encaminhado do sistema primário para o secundário ou até direto para o nível terciário com um cadastro único desde a base até o final da rede. Cada paciente excluído ou negligenciado pela

demanda organizada se converte em demanda espontânea. Esses desvios do sistema têm impactos tanto no custo para o estado, mas também para os pacientes com perda precoce dos acessos vasculares, uso de cateteres temporários, trombozes e infecções superpostas.

Sem o devido acompanhamento nefrológico, o impacto da progressão renal mal conduzida desestabiliza o sistema de saúde, encarece a atenção e provoca o confronto entre a sociedade e suas famílias com o baixo nível de atendimento ao paciente renal.

É necessário planejar em longo prazo. Provavelmente o Brasil ficará idoso antes de se tornar desenvolvido, e para isso fazem-se necessárias atitudes apropriadas que compreendam o envelhecimento populacional com o impacto das doenças crônico-degenerativas.

Não é possível generalizar os resultados evidenciados nessa dissertação para outras populações, apesar de uma população miscigenada, foi realizada em uma única unidade de saúde.

Como perspectiva futura, além de se colocar em prática modelo de progressão do *Early Goal* CKD, é fundamental um empenho conjunto para aprimorá-lo, incluir novas variáveis aumentar sua capacidade de predição. Repensar periodicamente e de forma sistematizada esses resultados. A construção de uma nova coorte prospectiva baseada na probabilidade de progressão rápida pode trazer mais respostas ao seguimento da DRC. Em virtude de todo o exposto, existe uma meta-desafio que deve fazer parte das avaliações e projetos subsequentes que é tentar diminuir a taxa de abandono, apesar das dificuldades de infraestrutura e sociais encontradas.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, V. et al. Access to health care among adults evaluated for CKD: findings from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). **American Journal of Kidney Diseases**, v. 59, n. 3 Suppl 2, p. S5-15, Mar. 2012.

AL-ALY, Z. et al. Rate of kidney function decline associates with mortality. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 21, n. 11, p. 1961-1969, Nov. 2010.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 14724**: Informação e Documentação: trabalhos acadêmicos: apresentação. Rio de Janeiro, 2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: Informação e Documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6024**: Informação e Documentação: numeração progressiva das seções de um documento: apresentação. Rio de Janeiro, 2012.

BAKRIS, G. L. et al. **The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure** (JNC 7 Express). New York: U. S. Department of Health and Human Services, 2003.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 33, n. 1, p. 93-108, jan./mar. 2011

BECKER, G. J. Asian leadership in chronic kidney disease. **Journal of Korean Medical Science**, v. 24, n. Suppl 1, p. S3-S6, Jan. 2009.

BENIGNI, A.; MORIGI, M.; REMUZZI, G. Kidney regeneration. **Lancet**, v. 375, n. 9722, p. 1310-7, 10 Abr. 2010.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Departamento de Monitoramento e Avaliação da Gestão do SUS. **Painel de indicadores do SUS nº 7**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- CAMARGO, A. P. R. Mensuração racial e campo estatístico nos censos brasileiros (1872-1940): uma abordagem convergente. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi**, Belém, v. 4, n. 3, p. 361-385, set./dez. 2009.
- COCKCROFT, D. W.; GAULT, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**, Basel, v. 16, n. 1, p. 31-41, 1976.
- COLLINS, A. J. et al. United States Renal Data System 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States. **American Journal of Kidney Diseases**, Philadelphia, v. 61, n. 1, suppl. 1, p. e1-476, Jan. 2013.
- CREWS, D. C. et al. Poverty, race, and CKD in a racially and socioeconomically diverse urban population. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 55, n. 6, p. 992-1000, Jun. 2010.
- EDDINGTON, H.; KALRA, P. A. The association of chronic kidney disease-mineral bone disorder and cardiovascular risk. **Journal of Renal Care**, Malden, v. 36 Suppl 1, p. 61-7, May 2010.
- FOGO, A. B. Progression versus regression of chronic kidney disease. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 21, n. 2, p. 281-284, Fev. 2006.
- HALLAN, S. et al. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 167, n. 22, p. 2490-2496, Dez. 2007.
- HAMER, R. A.; EL NAHAS, A. M. C. The burden of chronic kidney disease. **British Medical Journal**, Bethesda, v. 332, n. 7541, p. 563-56, Mar. 2006.

HOSMER DW; LEMESHOW S. **Applied logistic regression**. Chapter 4. 2th edition, Massachussets, Editora; Wiley Online Library, p. 91-142, 2005.

HUNSICKER, L. G. et al. Predictors of the progression of renal disease in the modification of diet in renal disease study. **Kidney International**, New York, v. 51, n. 6, p. 1908-1919, Jun. 1997.

ISEKI, K. Chronic kidney disease in Japan. **Internal Medicine**, Tokio, v. 47, n. 8, p. 681-689, Apr. 2008.

JAMES, M. T.; HEMMELGARN, B. R.; TONELLI, M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. **Lancet**, London, v. 375, n. 9722, p. 1296-1309, Apr. 2010.

JENKINS, K.; KIRK, M. Heart failure and chronic kidney disease: an integrated care approach. **Journal of Renal Care**, Malden, v. 36 Suppl 1, p. 127-135, May 2010.

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International Supplements**, v. 3, n. 1, p. 1-150, Jan. 2013.

KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). **Kidney International Supplements**, v. 113, p. S1-130, Aug. 2009.

LEVEY, A S. et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. **Kidney International**, New York, v. 72, n. 3, p. 247-259, Aug. 2007.

LEVEY, A. S. et al. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 53, n. 3, p. 522-535, Mar. 2009.

LUGON, J. R. Chronic Kidney Disease in Brazil : A Public Health Problem. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 31, n. 1, suppl. 1, p. 2007-2010, jan./fev. 2009.

McGILL, J. B. et al. Kidney Early Evaluation Program (KEEP): findings from a Community Screening Program. **The Diabetes Educator**, Chicago, v. 30, n. 2, p. 196-198, Mar. 2004.

McLAUGHLIN, K. et al. An economic evaluation of early versus late referral of patients with progressive renal insufficiency. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 38, n. 5, p. 1122-1128, Nov. 2001.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, n. 2, suppl. 1, p. S1-266, Feb. 2002.

NORRIS, K.; NISSENSON, A. R. Race, gender, and socioeconomic disparities in CKD in the United States. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 19, n. 7, p. 1261-1270, Jul. 2008.

PERALTA, C. A. et al. Racial and ethnic differences in kidney function decline among persons without chronic kidney disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 22, n. 7, p. 1327-1334, Jul. 2011.

PLATT, R. Structural and functional adaptation in renal failure. **Britshi Medical Journal**, Bethesda, v. 1, p. 1313-1317, Jun. 1952.

REMUZZI, G.; BERTANI, T. Pathophysiology of progressive nephropathies. **The New England Jounal of Medicine**, Boston, v. 339, n. 20, p. 1448-1456, Nov. 1998.

RIFKIN, D. E. et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 168, n. 20, p. 2212-2218, Nov. 2008.

ROMÃO Jr, J. E. Doença renal crônica : definição, epidemiologia e classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 26, n^o3, n. Supl.1, p. 1-3, jul./set. 2004.

SARAFIDIS, P. A. et al. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 121, n. 4, p. 332-340, Abr. 2008.

- SCHIFFRIN, E. L.; LIPMAN, M. L.; MANN, J. F. E. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. **Circulation**, Dallas, v. 116, n. 1, p. 85-97, Jul. 2007.
- SESSO, R. C. et al. Brazilian dialysis census, 2009. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 32, n. 4, p. 380-384, Oct./Dec. 2010.
- SESSO, R. DE C. C. et al. Chronic dialysis in Brazil: report of the Brazilian dialysis census, 2011. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 34, n. 3, p. 272-7, Jul./Sep. 2012.
- SHEARER, C. et al. The CRIS-DM model: the new blueprint for data mining. **Journal of Data Warehousing**, v. 5, n. 4, p. 13-22, 2000.
- SHYAM, C.; SREENIVAS, V.; DAKSHINAMURTY, K. V. Chronic kidney disease in India. **The Indian Journal of Medical Research**, Nova Deli, v. 126, n. 5, p. 485, 2007.
- TAAL, M. W.; BRENNER, B. M. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. **Kidney International**, New York, v. 70, n. 10, p. 1694-1705, Nov. 2006.
- UK NICE. National Institute for Health and Care Excellence. **Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care**. CG73. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2008.
- WEINER, D. E. et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 15, n. 5, p. 1307-1315, May 2004.
- YEE, J. Anemia of chronic kidney disease: forward to the past. **Advances in Chronic Kidney Disease**, Philadelphia, v. 16, n. 2, p. 71-73, Mar. 2009.
- YOUNG, B. A. The interaction of race, poverty, and CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, Philadelphia, v. 55, n. 6, p. 977-980, Jun. 2010.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Título da Pesquisa : **ANÁLISE DA PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO UNIVERSITÁRIO ESPECIALIZADO EM TRATAMENTO CONSERVADOR EM PERNAMBUCO**

Pesquisador Responsável: **UBIRACÉ FERNANDO ELIHIMAS JÚNIOR**

Eu, pesquisador (a) responsável pela pesquisa acima identificada, declaro que conheço e cumprirei as normas vigentes expressas na **Resolução Nº 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde**, e em suas complementares (**Resoluções CNS/MS 240/1997, 251/1997, 292/1999, 303/2000, 304/2000, 340/2004, 346/05 e 347/05**), e assumo, neste termo o compromisso de:

1	Somente iniciar a pesquisa após sua aprovação junto ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFPE (CEP-UFPE) e, nos casos assim previstos em lei (Resolução CNS/MS 196/96, VIII, 4 e CNS/MS 340/04, item VI), na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP;
2	Ao utilizar dados e/ou informações coletados no (s) prontuários do(s) sujeito(s) da pesquisa, ou material biológico estocado, assegurar a confidencialidade e a privacidade dos mesmos.
3	Destinar os dados coletados somente para o projeto ao qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso deverá ser objeto de um novo projeto de pesquisa que deverá ser submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa.
4	Apresentar relatório final, sobre o desenvolvimento da pesquisa ao CEP-UFPE.

Recife, de Novembro de 2011

Ubiracé Fernando Elihimas Júnior
Pesquisador Responsável

APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

VARIÁVEIS	ESTRATIFICAÇÃO	Clcr > 4ml/min/ASC	Clcr<4ml/min/ASC
SEXO	Masculino Feminino		
RAÇA	Branco Pardo Negro		
IDADE	≥65 <65anos		
PAS*	>180mmHg >160-179mmHg ≥140-159mmHg		
PAD**	80-89mmHg ≥90-99mmHg ≥110mmHg		
HB ***	<10g/dl <11g/dl 11-12g/dl		
HT ****	<33 33-36		
ALBUMINA	<3,5 >3,5		
FÓSFORO	2,5-4,5mg/dl >4,5mg/dl		
PTHi *****	<150 150-300 >300		
GLICEMIA DE JEJUM	70-100mg/dl >100mg/dl ≥126mg/dl		
Nº MESES			
TL-TRS OU CLASSE V*****			
ETIOLOGIA	DM HAS (DM + HAS) OUTROS		
CLASSE	IIIA IIIB IV V		
*pressão arterial sistólica, **pressão arterial diastólica, ***Hemoglobina ****Hematócrito ***** , Paratormônio intacto *****TL-TRS tempo de vida livre de terapia renal substitutiva. Clcr: Clearance de creatinina min (minuto) ASC: área de superfície corpórea DM diabetes Mellitus , HAS: hipertensão arterial sistêmica			

APÊNDICE C – EARLY GOAL CKD

12/06/13

Early-Goal CKD

Early-Goal CKD

[Imprimir](#)**Número de registro**

123334444

Data12 / 06 / 2013
DD MM YYYY**Nome**

john Weber

Data de Nascimento05 / 05 / 1950
DD MM YYYY**Sexo**

- ☒ Masculino
☐ Feminino

Cor da pele

- ☐ Branca
☒ Parda
☐ Negra

Idade

- ☐ < 35
☒ 35 – 45
☐ 45 – 55
☐ 55 – 65
☐ > 65

PTHi (Paratohormônio Intacto)

- ☐ < 150
☐ 150–300
☒ 300–400
☐ 400–500
☐ 500–600
☐ > 600

12/06/13

Early-Goal CKD

Albumina

- ☐ ≤ 2
☒ 2,0–3,4
☐ $\geq 3,5$

- ☒ Sódio 135-145
☐ Potássio 3,5-5,5
☒ Cálcio 8,5–10,5
☐ Fósforo 2,5-4,5
☐ Ferritina(s) 200-500
☐ Hemoglobina 11-12g/dl
☐ Hematócrito 33-36

Diagnóstico Etiológico

- ☐ DM (Diabetes Mellitus)
☐ HAS (Hipertensão Arterial Sistemica)
☐ DM + HAS
☒ GNC (Glomerulonefrite Crônica)
☐ Outros

Resultado:
36.197553553939485

**Risco do paciente ser rápido progressor (velocidade de declínio
da função renal acima de $4\text{ml min}^{-1}\text{ m}^{-2}\text{ ano}^{-1}$):**
33.8%

APÊNDICE D – Artigo Original

Tabagismo como fator de risco para progressão da doença renal crônica: revisão sistemática

Smoking as a risk factor for progression of chronic kidney disease: systematic review

Ubiracé F. Elihimas Jr¹, Helen C. dos Santos Elihimas, MsC²; Michel Pompeu Barros de Oliveira Sá MD, MsC²; Mariana de Albuquerque Leão³; Victor Macedo Lemos³; Lucila M. Valente, MD, PhD⁴; Brivaldo Markman Filho, MD, PhD⁵.

Filiações

1-Mestrando em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Pernambuco

2-Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Pernambuco. Recife /PE–Brasil

3-Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco. Recife /PE–Brasil

4-Coordenadora do Serviço de Nefrologia do Hospital Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Recife /PE–Brasil

5-Coordenador do Serviço de Cardiologia do Hospital Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Recife /PE–Brasil

Endereço para Correspondência:

Ubiracé Fernando Elihimas Júnior
Rua Professor Mário Castro, 192, apto 1602
Recife – Pernambuco – Brazil. Zip Code 51031-260
Fone: 55-81-99872676 ou 55-81-3341-1836.
e-mail: biraehimmas@yahoo.com.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença renal crônica e o tabagismo constituem crescentes problemas de saúde pública, entretanto é incerto o mecanismo pelo qual a fumaça inalada do cigarro piora a função renal. **OBJETIVO:** Analisar sistematicamente o tabagismo como fator de risco para a progressão da doença renal crônica. **MÉTODO:** Procedeu-se uma revisão sistemática por busca nas bases de dados Medline, LiLACS, SciELO, Google Acadêmico, Trials.gov e Embase, de artigos publicados entre 1998 e 2013, obedecendo a critérios de inclusão e exclusão. **RESULTADOS:** Dentre 94 artigos localizados, 12 foram incluídos, dentre os quais predominaram estudos multicêntricos, realizados em países desenvolvidos, nenhum em países latino-americanos. Quatro estudos foram aleatorizados. Houve predominância do sexo masculino, variando de 50,6% a 77%. Onze estudos referiram aumento da velocidade de progressão da doença renal crônica associada ao tabagismo, tendo um apresentado resultados diferentes, pois atribuiu melhora da taxa de filtração glomerular em fumantes, igual a 0,12 ml/min/1,73m², para homens, e 0,23ml/min/1,73m², para mulheres. Houve maior risco de progressão da doença renal crônica quando o consumo excedia 15 maços/ano, demonstrando relação dose-efeito. **CONCLUSÃO:** Tabagismo é fator de risco para progressão da doença em pacientes com doença renal crônica, mas ainda não há evidências de que tabagismo seja fator de risco para incidência de doença renal crônica em pessoas previamente, saudáveis. Decorre que o tabagismo deve ser valorizado e tratado. Para estabelecer relação causal entre tabagismo e doença renal crônica há a necessidade de estudo em coorte prospectiva, aleatorizada, com comparação entre indivíduos saudáveis não fumantes e tabagistas.

Palavras-chave: Doença renal crônica. Falência renal crônica. Insuficiência renal crônica. Tabagismo.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Chronic kidney disease and smoking consists an increasing public health problem. However, it is unclear the mechanism by which inhaled cigarette smoke worsens kidney function. **AIM:** To analyze systematically smoking as risk factor for the progression of chronic kidney disease. **METHODS:** A systematic review was performed within search in Medline, LILACS, SciELO, Google Scholar, Trials.gov and Embase databases, of articles published from 1998 to 2013, complying to inclusion and exclusion criteria. **RESULTS:** Among 94 identified articles, 12 were included, among which predominated multicenter studies performed in developed countries and none in Latin America countries. Four studies were randomized. There was predominance of males, ranging from 50.6% to 77%. Eleven studies referred increase in progression rate of chronic renal disease associated with tabagism, and one article presented different results, because it attributed improvement in glomerular filtration rate in smokers, equal to 0.12 ml/min/1,73m², for men, and 0.23 ml/min/1,73m², for women. There was higher risk of disease progression when the consumption exceeded 15 packs/year, comprising a dose-response relationship. **CONCLUSION:** Smoking is a risk factor for disease progression in patients with chronic renal disease, but there are no evidences that smoking is a risk factor to incidence of chronic renal disease for previously healthy persons. Therefore smoking must be considered and treated. To establish causal relation between smoking and chronic renal disease, there must be performed a prospective, randomized cohort study, comparing healthy non-smokers subjects to smokers.

Keywords: Chronic kidney disease. Chronic kidney failure. Chronic renal insufficiency. Smoking.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) e o tabagismo constituem crescentes problemas de saúde pública^{1,2}. Transtornos provocados no sistema de saúde, relacionados à DRC, decorrem do aumento de sua ocorrência e alto custo do tratamento³. Apesar do aperfeiçoamento dos recursos destinados a terapêutica da doença renal, o manejo clínico desses pacientes permanece pouco satisfatório com altos índices de morbidade e mortalidade⁴.

Há evidências que a inalação da fumaça do tabaco produza mais de 4000 partículas e gases, alguns destes, com efeito nefrotóxico⁵. Dentre as partículas, estão metais pesados tubulotóxicos como cádmio e chumbo que podem atingir concentrações séricas acima de 40% em fumantes⁶. Já a nicotina, ao agir sobre seus receptores específicos colinérgicos, provoca modificações hemodinâmicas, tais como: aumento da pressão arterial, frequência cardíaca e resistência vascular periférica⁷.

Pacientes com DRC estão sujeitos aos efeitos deletérios da inflamação, estresse oxidativo e toxinas urêmicas. Do que decorre uma taxa de mortalidade cardiovascular 20 a 30 vezes maior que a da população geral⁸. Em adição a essa estatística o hábito de fumar aumenta a incidência de insuficiência cardíaca, vasculopatia periférica e morte nesses pacientes⁹.

Mesmo diante dessas evidências existem poucos estudos desenhados com o objetivo de avaliar o tabagismo como fator de risco direto para DRC. Esta pesquisa surgiu devido a esta lacuna e com o objetivo de analisar sistematicamente o tabagismo como um fator de risco para progressão da DRC.

MÉTODO

Estratégia de pesquisa

No período de novembro de 2011 e fevereiro de 2013, a revisão sistemática da literatura foi realizada a partir de busca nas bases de dados *Medical Literature Analyses and Retrieval Online* (Medline), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LiLACS), Google Acadêmico, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), EMBASE e *Trials.gov*. Para cada portal de pesquisa foi elaborada uma estratégia específica de cruzamento dos descritores ou das palavras-chave para recuperação de assuntos da literatura científica.

Na Medline, via portal de busca Pubmed, foi realizada estratégia de busca utilizando a sintaxe: *((("kidney failure, chronic"[Majr]) AND/OR ("renal insufficiency, chronic"[Majr]) AND "smoking"[Majr]))*. Na LiLACS e na SciELO, foram utilizadas os descritores: “tabagismo” AND “doença renal crônica” AND “insuficiência renal crônica”. No Embase, via portal Saúde Baseada em Evidências, utilizou-se a sintaxe: *'smoking'/exp/mj AND 'chronickidneydisease'/exp/mj*. Na *Trials.gov*, a sintaxe foi categoria *chronic kidney failure* ->refinar resultados ->*smoking*. No Google Acadêmico, a sintaxe assim esteve constituída: *“allintitle kidney chronic smoking insufficiency OR failure OR disease”*.

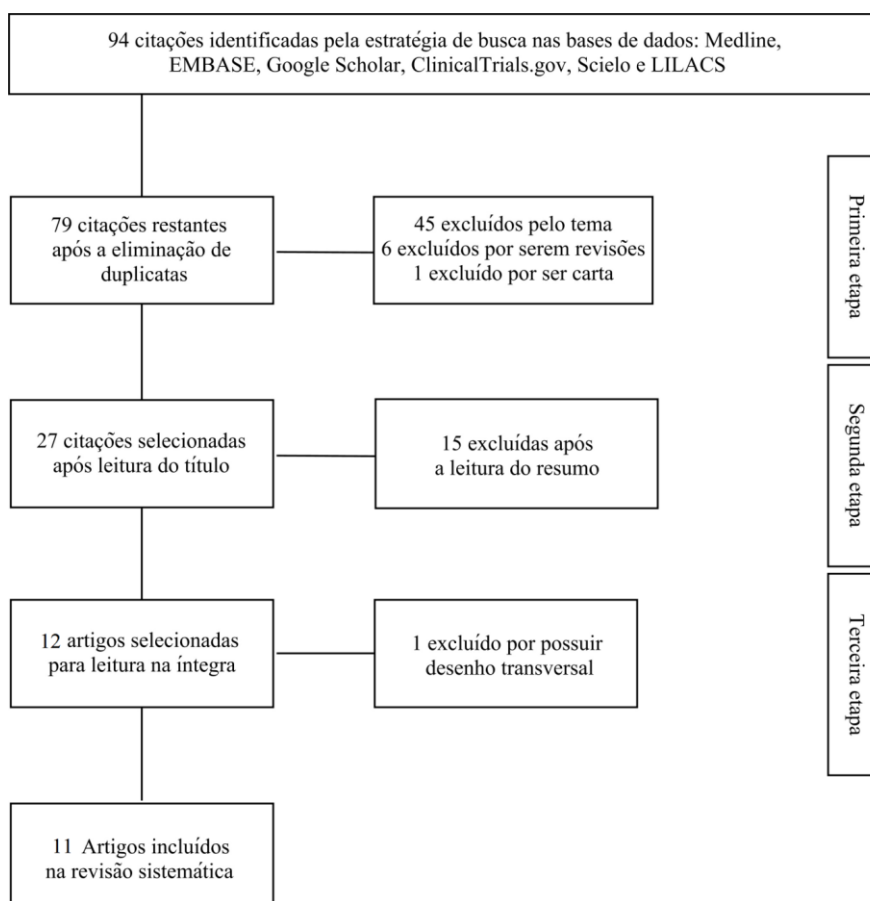
Localizados os artigos, foram admitidos critérios de elegibilidade, de seleção e de exclusão. Foram considerados elegíveis, artigos originais tendo tabagismo como fator de risco para doença renal crônica, sem restrição linguística. Utilizando a estratégia de pesquisa *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design (PICOS)*¹⁰, foram selecionados estudos: (1) tipo coorte prospectiva/retrospectiva, ensaio clínico aleatorizado ou não e caso-controle; (2) o tabagismo como fator de risco para progressão; (3) seres humanos, com idade igual ou maior que 18 anos; (4) sujeitos da pesquisa com doença renal crônica em tratamento conservador e fumantes ou sem DRC, mas que evoluíram para DRC em decorrência do tabagismo, e (5) comparação dos resultados entre fumantes e não fumantes com doença renal crônica. Foram excluídos os estudos que não referiam tabagismo e doença renal crônica no título do artigo, expressavam proposta de intervenção no combate ao fumo.

ANÁLISE DE DADOS

A seleção dos artigos foi realizada em três etapas. Na primeira, dois pesquisadores independentes procederam à leitura dos títulos dos estudos encontrados, sem conhecerem os autores e o periódico onde foram publicados. Discordâncias foram resolvidas por consenso ou, quando necessário, por um terceiro investigador.

Após exclusão daqueles que não se enquadravam aos critérios de inclusão, teve início a segunda etapa, na qual foi realizada a leitura dos resumos dos estudos selecionados na primeira etapa e, da mesma forma, foram excluídos aqueles que não se adequavam a qualquer dos critérios de inclusão. Na terceira etapa, todos os estudos, que não foram excluídos nas duas primeiras etapas, foram lidos na íntegra para seleção dos que seriam incluídos nesta revisão (Figura 1).

Figura-1 Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: Concepção dos Autores

RESULTADOS

Na base de dados Medline, via Pubmed, foram encontrados 37 artigos, dos quais: 27 foram excluídos pela leitura do título ou por duplicidade, três artigos excluídos após leitura do resumo, resultando em sete artigos submetidos à leitura integral. Na base LiLACS, os dois artigos foram excluídos pela leitura do título. Na base ScIELO, os seis artigos localizados foram excluídos pelo título. Na base Embase, houve exclusão dos 13 artigos por título ou duplicidade. No Google Acadêmico, dentre 33 artigos, 17 foram excluídos por título ou duplicidade, 10 eliminados após leitura dos resumos, um excluído após leitura na íntegra e, cinco incluídos na revisão. Do Trials.gov, foram excluídos os três artigos pelo título.

No Quadro 1, estão expressos os dados e os resultados dos 11 estudos incluídos, no qual se observa que o tabagismo, como fator de risco para progressão da DRC, começou a ser estudado a partir de 1998. A maioria dos estudos utilizou modelos observacionais tipo caso-controle ou coorte para investigação do risco relativo (RR) ou da razão de chances (OR - *Odds Ratio*)¹¹⁻¹⁵. Predominaram estudos multicêntricos, realizados em países desenvolvidos^{11,12,15-18}, não sendo localizados artigos latino-americanos. Quanto ao controle de aleatorização, em quatro estudos os autores adotaram esse método^{11,14,15,19}.

Em todos os estudos houve predomínio do sexo masculino, variando de 50,6% a 77%. Em seis estudos¹⁷⁻²², identificou-se aumento da velocidade de progressão da DRC entre indivíduos fumantes. Um artigo diferiu dos demais, pois identificou aumento da taxa de filtração glomerular em fumantes, igual a 0,12 ml/min/1,73m² para homens e 0,23 ml/min/1,73m² para mulheres²³. Em cinco estudos^{12-15,24}, houve relação dose-efeito, ou seja, foi demonstrado maior risco de progressão da DRC quanto maior fosse a carga tabágica, principalmente quando a intensidade do consumo excedia 15 maços/ano.

Quadro 1 - Demonstra as características dos estudos observacionais e a associação entre doença renal crônica e tabagismo

Autor e ano	País	Crítérios adotados para classificação para DRC	Estudo/ seguimento	Aleatório	Distribuição de gênero	Total de sujeitos da pesquisa	Nº de sujeitos com DRC	Relação TBG/ não TBG com DRC	Nº controle ou comparação	Nº controle ou comparação TBG	Nº controle ou comparação não TBG	Média de idade (anos)	OR ou RR (IC95%)	Efeito cumulativo (maços/ano) Risco (IC95%; p)	Resultados relativos à progressão de DRC
<i>Orth et al. (1998)</i> ¹³	DEU ITA AUS	Cr >3,0 mg/dL	Caso-controle	não	H=144 M=60	582	148	72 / -	72	72	-	47	OR=4,5 (1,9-10,9; p<0,001)	00-05 m/a: 1,0 p>0,05 5-15 m/a: 3,5 (1,3-9,6; p=0,017) >15 m/a: 5,8 (2,0-17; p=0,001)	Os homens tabagistas com DRC, glomerulopatia por IgA e doença renal policística têm maior risco de piorar a função renal quando comparados aos não fumantes e isto se agrava com a quantidade de cigarros fumados
<i>Stengel et al. (2000)</i> ¹²	FRA	Cr>1,96 mg/dL	Caso-controle 5 anos	não	H=77%	295	295	140 / 155	242	132	110	41	OR=2,1 (0,9-4,9)	≤15 m/a: 1,9 (0,8 -4,3; p >0,05) >15 m/a: 3,9 (1,6 - 4,5; p<0,01)	Não foi encontrada relação entre tabagismo e piora da função renal em mulheres, porém, em homens fumantes com glomerulonefrites primárias houve associação com declínio da função renal, relacionada ao nº de maços fumados
<i>Regalado et al. (2000)</i> ¹⁹	EUA	HAS Cr=0,25 ±0,11 mg/dL HAS TBG Cr=1,47 ±0,13 mg/dL	Coorte prospectiva 2 anos e 11 meses	Só dos controles	H=56%	192	53	30 / 23	139	64	75	51	na	-	Analisando potenciais fatores de risco para piora da função renal de pacientes hipertensos, identifica que o tabagismo teve peso de 4,3820 (p<0,0001), mesmo ao se controlar a pressão arterial

Resultados relativos à progressão de DRC	Efeito cumulativo (maços/ano) Risco (IC95%; p)	OR ou RR (IC95%)	Média de idade (anos)	Nº controle ou comparação não TBG	Nº controle ou comparação TBG	Nº controle ou comparação	Relação TBG/ não TBG com DRC	Nº de sujeitos com DRC	Total de sujeitos da pesquisa	Distribuição de gênero	Aleatório	Estudo/ seguimento	Critérios adotados para classificação para DRC	País	Autor e ano
O tabagismo piora a função renal de pacientes com DRC a qual está associada a aumento do risco em função da quantidade de cigarros fumados	1-15 m/a: 0,95 (0,73-1,24) 16-30 m/a: 1.32 (1.00–1.75) >30 m/a:1.52 (1.08–2.14)	OR=1,17 (0,95-1,44)	58	420	574	994	567 / 348	926	998	H=65%	sim	Caso- controle 2 anos	H Cr>3,4 mg/dL M Cr>2,8 mg/dL	SUE	<i>Ejerblad et al. (2004)</i> ¹⁵
O tabagismo piora a função renal 2,18 vezes em relação aos pacientes não fumantes e teve forte associação com a quantidade de cigarros fumados	<15 m/a:1,11 (0,89 - 2,08) 15-34 m/a:2,57 (1,79-3,70) ≥35 m/a:2,93 (2,08-4,12)	RR=2,18 (1,57-3,03)	62	3931	967	4898	146 / 178	324	4898	H=47,5%	sim	Coorte 5 anos	K/DOQI	EUA	<i>Shankar et al. (2006)</i> ²⁴
Consumo de álcool melhorou função renal em homens, mas não em mulheres Aumento da atividade física melhorou a TFG em mulheres DM , DCV, hipertensão sistólica e aumento do fibrinogênio correlacionaram-se com o declínio da TFG em ambos os sexos Aumento da TFG em 0,23 ml/min/1,73m ² para mulheres fumantes, mas não para homens	-	-	-	3062	1379	4441	na	na	4441	H=50,6% M=49,4%	não	Coorte prospec- tiva 7 anos	K/DOQI	NOR	<i>Kronborg et al. (2008)</i> ²³
Dentre os fatores de risco para progressão da DRC em pacientes renais crônicos, o tabagismo promove piora da TFG	-	-	-	não	não	não	2513 / 1593	3612	-	H=54%	sim	Coorte prospec- tiva	K/DOQI	EUA	<i>Lash et al. (2009)</i> ²⁰

Resultados relativos à progressão de DRC	Efeito cumulativo (maços/ano) Risco (IC95%; p)	OR ou RR (IC95%)	Média de idade (anos)	Nº controle ou comparação não TBG	Nº controle ou comparação TBG	Nº controle ou comparação	Relação TBG/ não TBG com DRC	Nº de sujeitos com DRC	Total de sujeitos da pesquisa	Distribuição de gênero	Aleatório	Estudo/ seguimento	Critérios adotados para classificação para DRC	País	Autor e ano
O tabagismo piora 1,6 vezes a função renal, comparada à de não- fumantes, com forte associação à quantidade de cigarros fumados	1-15 m/a: 2,1 (0,96-4,57; p=0,06) 16-30 m/a: 2,04 (1,08-3,88; p=0,028) >30 m/a : 2,06 (1,53-4,41; p=0,0001)	OR=1,6 (1,12- 2,29; p<0,009)	45	251	251	351	86 / 112	198	-	H=51%	sim	Caso- controle 4 anos	K/DOQI	SIR	<i>Yacoub et al. (2010)</i> ¹⁴
Homens afro-americanos e caribenhos tinham menor hemoglobina e albumina. Pacientes com DRC tiveram duas vezes mais internamento 35% dos pacientes (HIV e DRC) eram classe IV ou V 1 a 2 maços/ano aumenta em 1,5 vezes o risco de um paciente HIV desenvolver DRC (OR=1,57; IC95% 1-2,53; p=0,05) efeito não visualizado nos ex-fumantes (OR=1,1; IC95% 2-4,7; p=0,8)	-	OR=1,97 p=0,03	-			sim	na	65 (85%)	536	H=306 (69%) M=230 (31%)	não	Caso- controle 1 ano Pacien- tes com HIV	K/DOQI	EUA	<i>Míguez- Burbano et al. (2010)</i> ²¹

Resultados relativos à progressão de DRC	Efeito cumulativo (maços/ano) Risco (IC95%; p)	OR ou RR (IC95%)	Média de idade (anos)	Nº controle ou comparação não TBG	Nº controle ou comparação TBG	Nº controle ou comparação	Relação TBG/ não TBG com DRC	Nº de sujeitos com DRC	Total de sujeitos da pesquisa	Distribuição de gênero	Aleatório	Estudo/ seguimento	Critérios adotados para classificação para DRC	País	Autor e ano
Para pacientes com idade < 70 anos, fumantes e ex-fumantes, quando comparados a não fumantes, tiveram risco relativo aumentado de evoluir para classe V da DRC. A cessação do fumo reduziu o risco de DRC, apesar ainda permanecer elevado. O risco de evolução para classe V aumentou linearmente com a carga cumulativa de fumo. Gênero e pressão arterial foram preditores menos importantes, mas não houve diferença entre gêneros. Em pacientes acima dos 70 anos, não houve maior risco para DRC	01-09 m/a:4,21 (0,5-35,16; p=0,18) 10-19 m/a: 8,84 (1,58-49,89; p=0,01) 20-39 m/a:13,5 (2,2-81,5; p=0,005) ≥40 m/a: 37,7 (4,17-336; p=0,001)	Quando idade < 70 anos TBG RR=4,0 (1,23- 8,25) EX-TBG RR=3,3 (1,43- 11,2)	50	sim	sim	sim	nd / nd	124	65589	H=78 (63%) M=46 (37%)	não	Coorte 10,3 anos (0,1- 11,3)	K/DOQI	NOR	Hallan e Orth (2011) ¹⁸
A TFG declinou dentro dos dois primeiros anos pós-transplante pulmonar, sendo pior nos primeiros seis meses após cirurgia. Carga de consumo dos ex-fumantes teve mediana de 17,5 maços/ano e relação linear com dose cumulativa. TBG foi fator de risco para progressão para DRC em pacientes com DPOC	DRC III 01-10 m/a:1,57 (1,09-2,25; p=0,015) 11-25 m/a:1,65 (1,15-2,36; p=0,006) >25 m/a:1,92 (1,32-2,79; p=0,001) DRC IV 01-10 m/a:1,3 (0,63-2,7; p=0,48) 11-25 m/a:1,96 (1,04-3,7; p=0,04) >25 m/a:2,78	Evolução para DRCIII RR=1,69 (1,27- 2,24) Evolução para DRCIV RR=1,9 (1,11- 3,27)	44	134	na	na	na	na	326	H=166 M=160	não	Coorte 5 anos Pós- trans- plante pulmo- nar	K/DOQI	HOL	Hellemons et al. (2011) ¹⁷

Resultados relativos à progressão de DRC		Efeito cumulativo (maços/ano) Risco (IC95%; p)	OR ou RR (IC95%)	Média de idade (anos)	Nº controle ou comparação não TBG	Nº controle ou comparação TBG	Nº controle ou comparação	Relação TBG/ não TBG com DRC	Nº de sujeitos com DRC	Total de sujeitos da pesquisa	Distribuição de gênero	Aleatório	Estudo/ seguimento	Crterios adotados para classificação para DRC	País	Autor e ano
		(1,41-5,46; p=0,003)														
Em fumantes ativos, havia maior TFG que em não fumantes; sua evolução para estagio I e II da DRC foi mais frequente, entretanto a evolução para estagio III da DRC foi menor que entre não fumantes e ex-fumantes. A cessação do tabagismo reduziu a perda protéica em 50% e o risco de progressão para DRC Homens ex-fumantes tiveram queda significativa da TGF maior que de não fumantes e fumantes ativos Em presença de proteinúria, a redução da TFG, não se correlacionou com o tabagismo O consumo moderado de álcool reduziu queda da TGF	na	Risco de proteinúria em fumantes OR=2,52 (1,5-4,5)	H: 41 M: 42	na	na	na	na	na / na	na	6998	H=58,8% M=41,2%	não	Coorte retrospectiva 6 anos	KDIGO	JPN	Noboriska et al. (2013) ²⁵

Legenda: AUS: Áustria; Cr: creatininemia; DEU: Alemanha; DRC: doença renal crônica; EUA: Estados Unidos da América; H: homens; HOL: Holanda; IC95%: intervalo de confiança de 95%; ITA: Itália; JPN: Japão; KDIGO: *Kidney Disease - Improving Global Outcome*; K/DOQI: *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*; M: mulheres; m/a: maços/ano; NA: não aplicável; ND: não divulgado pelo estudo; nº: número de pacientes; NOR: Noruega; p: nível de significância; SIR: Síria; TBG: tabagismo; TFG: taxa de filtração glomerular

DISCUSSÃO

Sobre a historicidade da relação entre tabagismo e DRC

A percepção de que o hábito de fumar pode provocar lesão renal é relativamente recente na história da Nefrologia, e por isso se faz pertinente uma contextualização. A primeira associação causal entre tabagismo e DRC foi abordada a partir da pesquisa realizada por Orth et al.¹³. Em 1998 foi publicado um estudo multicêntrico, incluindo nove centros de pesquisa, no qual foi avaliada a evolução de pacientes com glomerulonefrite primária por IgA (modelo inflamatório da DRC) e pacientes com doença renal policística autossômica dominante (modelo genético não inflamatório), até sua evolução para estadio terminal da doença renal, os autores concluíram que os homens tabagistas portadores de glomerulopatia por IgA ou doença policística autossômica dominante possuíam um risco maior de progressão para estadio terminal quando comparados com pacientes não tabagistas¹³. Nesse mesmo ano, houve a publicação do *United States Renal Data Systems*²², alertando a comunidade científica quanto ao crescimento epidêmico da DRC em todo o mundo. Após essa publicação, os comitês de especialistas em todo o mundo passaram a intensificar a abordagem sobre os fatores de risco associados à progressão da DRC. Em 2002, a *National Kidney Foundation*¹ já considerava, em suas diretrizes, o tabagismo como fator de progressão da DRC.

Esta revisão sistemática identificou cinco estudos caso-controle^{12-15,22} e sete coortes^{11,17-20,23,25} com robustez analítica para construção de medidas de risco. Mesmo assim, nos estudos tipo caso-controle não foi garantida a mesma chance para casos e controles^{12-14,18,21,23,25} por não terem sido aleatorizados. Adicionalmente, a maioria dos estudos estava composta por indivíduos com doença renal estabelecida, denotando a necessidade de coorte prospectiva, com pacientes sem DRC. Apenas dois estudos adotaram tal metodologia^{18,25}, mas seus resultados podem ser questionados devido a prejuízos metodológicos.

O primeiro desses trabalhos foi de Hallan e Orth¹⁸, baseado na população do estudo transversal HUNT 2, realizado de 1995 a 1997 na cidade de Nord-Trøndelag (Noruega), cujo principal objetivo era avaliar a evolução dos grandes problemas de saúde pública como doença cardiovascular, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, osteoporose e saúde mental. No entanto o mesmo não foi delineado para investigação do tabagismo, além

do que os pacientes do estudo possuíam comorbidades cardiovasculares, provocando vieses de seleção e de sobrevivência na amostra estudada¹⁸.

O segundo estudo, realizado na cidade Ishikawa (Japão), em 2013, por Noborisaka *et al.*²⁵, com 6.998 profissionais economicamente ativos e sem doença renal crônica pré-existente, apresenta vários vieses de seleção. Dentre os quais estão: classificar como ex-fumantes os sujeitos que, no início do seguimento, relataram suspensão do tabagismo, independente do tempo de uso ou da carga tabágica pré-existente; categorização de doentes renais crônicos a partir de uma única avaliação²⁶, apesar de relatar o KDIGO²⁶ como base de classificação, ou seja, sem obediência aos critérios estabelecidos; exclusão de proteinúria (indicativa de dano renal) a partir de uma única amostra submetida a teste por tira reativa, metodologia sujeita aos vieses de informação e seleção.

Contextualizando os locais de estudo

Nesta revisão, identificou-se predominância de estudos realizados em países desenvolvidos, o que pode estar relacionado à maior vigilância epidemiológica, bem como à maior expectativa de vida da população²⁷ como é o caso da Alemanha¹⁷, Áustria¹³, Suécia¹⁵, Estados Unidos²⁰, Noruega²³ e Japão²⁵.

Projeções realizadas pelo Banco Mundial e pela Organização Mundial de Saúde estimam que, em 2015, a mortalidade atribuída ao tabagismo será de 6,4 milhões, portanto corresponderá a 10% de todas as mortes globais e será 50% maior que a atribuída ao vírus da imunodeficiência humana (HIV/aids)²⁸.

Esses dados são preocupantes, pois, apesar do impacto que o tabagismo provoca na progressão da DRC, não foram localizadas publicações oriundas da América Latina, como se demonstrou nesta revisão. A intersecção entre DRC e tabagismo não deve ser negligenciada, pois esses dois problemas em expansão poderão, no futuro, sobrecarregar e onerar os sistemas de saúde em todo o mundo, principalmente nos países mais pobres ou em desenvolvimento, como o Brasil.

Controvérsias sobre DRC e gênero

A prevalência de homens em relação às mulheres é condizente com os achados epidemiológicos de outras populações^{14,29}. Por motivos, ainda não esclarecidos, o gênero masculino possui risco maior de ser acometido pela DRC³⁰. Existem evidências de que o estrógeno exerce algum fator de proteção contra a disfunção renal pela conservação do

óxido nítrico, importante regulador da ultrafiltração glomerular, pela modulação de células mesangiais e arteríolas aferentes³¹, efeito esse não evidenciado em mulheres pós-menopausa³². No entanto os dados do USRDS³³ têm demonstrado o crescimento da população feminina com DRC, entre 1988 e 2010, com prevalência de 10,2%, contra 8,6% do sexo masculino, fato este ligado não só à maior expectativa de vida feminina, mas também à obesidade e ao diagnóstico mais frequente de HAS e DM^{34,35}.

O único artigo que demonstrou resultado paradoxal de melhora da TFG em fumantes, independente de gênero, foi a coorte acompanhada por Kronborg *et al.*²³, baseada no seguimento da população na coorte denominada *The Tromsø Study Cohort*³⁶, cujos objetivos deste estudo populacional foram determinar fatores de alto risco para mortalidade cardiovascular e desenvolver estratégias para prevenção de IAM e acidentes vasculares cerebrais³⁶. No entanto vale salientar que, em sua discussão, os autores²³ têm dificuldade de explicar tal resultado. Atribuíram a melhora da função renal em mulheres à perda de massa muscular induzida pelo tabagismo e à hiperfiltração²³. A redução de massa muscular e a hiperfiltração fisiologicamente se associam à redução da creatininemia, seja por diminuição de síntese, seja por aumento da depuração. Todavia essa tentativa de explicação apresenta pouca plausibilidade biológica, quando se consideram as alterações vasculares associadas ao tabagismo³⁶.

Apesar da semelhança de melhora da TFG independente de gênero, a equipe norueguesa³⁶ concluiu, ainda, que existem diferenças de gênero quanto à interação dos fatores preditivos para declínio da TFG. O consumo de álcool, independente da quantidade consumida, demonstrou efeito protetor sobre a função renal em homens, correlação esta sem significância estatística no sexo feminino. Nas mulheres a atividade física correlaciona-se positivamente com o ganho da TFG e, em ambos os sexos, DM e DCV provocaram aceleração do declínio da função renal³⁶.

A maioria dos estudos revelou que o consumo de cigarro maior que 15 maços/ano evidenciou aumento do risco para progressão da disfunção renal^{13-15,18,24}. Esse resultado parece ser similar ao que ocorre em outras doenças relacionadas ao efeito cumulativo do consumo do cigarro como câncer de pulmão³⁷. A correlação estatisticamente significativa entre carga tabágica acumulada e declínio da função renal^{12-15,18,24} se repete quando são avaliados pacientes com outras comorbidades, como vírus na imunodeficiência²¹ e transplantados de pulmão, mesmo após a cessação do tabagismo por mais de seis meses¹⁷.

A suspensão do hábito de fumar, que foi avaliada por 10 estudos desta revisão, demonstrou correlação estatisticamente significativa com a melhora da função renal. Mesmo assim, o risco de progressão ainda persistiu, principalmente nos grandes tabagistas, ou seja, naqueles que consumiram mais de 15 maços/ano, com risco relativo de 8,84³⁸.

Na análise dos estudos sobre a relação tabagismo e DRC, faz-se necessário perceber que a metodologia adotada pode ter contribuído para vieses de informação e de seleção. Boa parte dos estudos teve por objetivo principal estabelecer fatores de risco para doenças como hipertensão severa¹⁹, transplante de pulmão em uso associado de inibidores de calcineurina, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)¹⁷, HIV²¹, e, no levantamento de dados, o tabagismo foi considerado. No entanto esses estudos não tiveram o tabagismo e a DRC como objetivos principais, sendo identificados retrospectivamente como fatores de risco^{12-15,21}.

Esta revisão permitiu identificar a necessidade de maior número de estudos para determinar o mecanismo fisiopatogênico exato de lesão renal ligada ao tabagismo, estabelecendo-o tanto como agente desencadeante como fator de risco para progressão da DRC. Ainda não existem evidências se as hipóteses hemodinâmica (ligada à nicotina)⁵ e tubulotóxica (ligada aos metais pesados)⁶ são os únicos mecanismos nefrolesivos. Talvez haja alguma substância específica responsável por todo o processo, como acontece no modelo do câncer de bexiga, em que um mutágeno específico, o 3,4-benzopireno, é o agente oncoincidiador na agressão ao DNA celular³⁹.

Independente do mecanismo da lesão renal, as evidências científicas baseadas em estudos observacionais conduzem à afirmação de que, em geral, pacientes renais crônicos com qualquer comorbidade (glomerulopatia primária¹³, DPOC¹⁷, HAS¹⁹, HIV²¹, proteinúria²⁵) tendem a declinar mais rápido suas taxas de filtração glomerular, o que aumenta o risco de morte⁴⁰.

Em virtude dessas evidências quanto à progressão, mortalidade, dose-efeito e declínio da função renal, não há dúvida que seja necessário combater o hábito de fumar. O tratamento multidisciplinar associado ao medicamentoso com bupropiona, vareniclina, gomas de mascar e adesivos de nicotina devem fazer parte do arsenal terapêutico do médico nefrologista.

O tabagismo precisa ser encarado como um problema grave de saúde pública e como elemento modificável na evolução da doença renal. É imprescindível lidar com o tabagismo da mesma maneira com a qual se procede em relação à anemia, hiperfosfatenemia e HAS.

CONCLUSÃO

A análise dos dados demonstrou que o tabagismo é fator de risco para progressão da doença em pacientes com DRC. Havendo maior correlação entre a carga tabágica e a progressão da doença renal, quando o consumo excede 15 maços/ano. Todavia não se pode afirmar que o tabagismo seja fator de risco para incidência de DRC em pessoas previamente saudáveis. Para responder essa questão será necessário delinear coorte prospectiva, aleatorizada, incluindo indivíduos saudáveis, não fumantes, comparados a indivíduos saudáveis tabagistas.

AGRADECIMENTOS

Agradecer ao Dr. Michel Pompeu Barros de Oliveira Sá pela ajuda na confecção e nos passos do delineamento da revisão, à Dr^a. Laís Guimarães Vieira, pelo apoio técnico e correções realizadas no manuscrito desta revisão; à Coordenação da Pós-graduação e do Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, pelo suporte acadêmico à pesquisa.

INTERESSES CONCORRENTES

Todos os autores declaram não possuir qualquer tipo de conflito de interesses.

FUNDOS OU SUPORTE FINANCEIRO

Todos os autores declaram não possuir relação de fundo comercial ou suporte financeiro a essa pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1–266.
2. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients - absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan; 3(1):226–36.
3. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, *et al.* Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007 Aug;72(3): 247-59.
4. Zoccali C: Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Kidney Int.* 2006 Jul;70(1):26-33.
5. Cooper RG. Effect of tobacco smoking on renal function. *Indian J Med Res.* 2006 Sep;124(3):261-8.
6. Satarug S, Moore MR. Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect.* 2004 Jul;112(10):1099-103.
7. Hansen HP, Rossing K, Jacobsen P, Jensen BR, Parving HH. The acute effect of smoking on systemic haemodynamics, kidney and endothelial functions in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Scand J Clin Lab Invest.* 1996 Aug;56(5):393-93.
8. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *J Ren Care* 2010 May;36(Suppl 1):4-8.
9. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: the United States Renal Data System Wave 2 study. *Kidney Int.* 2003 Apr;63(4):1462-7.
10. Petticrew M, Roberts H. Systematic reviews in the social sciences: a practical guide. UK:Blackwell Publishing Ltd., 2006.

11. Shankar A, Klein R, Klein BEK. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol.* 2006 Aug;164(3):263-71.
12. Stengel B, Couchoud C, Cénée S, Hémon D. Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int.* 2000 Jun;57(6):2519-26.
13. Orth SR, Stöckmann A, Conradt C, Ritz E, Ferro M, Kreusser W, *et al.* Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int.* 1998 Sep;54(3):926-31.
14. Yacoub R, Habib H, Lahdo A, Al Ali R, Varjabedian L, Atalla G, *et al.* Association between smoking and chronic kidney disease: a case control study. *BMC Public Health.* 2010 Nov 25;10:731.
15. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, Dickman PW, Elinder CG, *et al.* Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15(8):2178-85.
16. Orth SR. Smoking--a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Blood Press Res.* 2000;23(3-5):202-4.
17. Hellemons ME, Agarwal PK, van der Bij W, Verschuuren EA, Postmus D, Erasmus ME, *et al.* Former smoking is a risk factor for chronic kidney disease after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2011 Nov;11(11):2490-8.
18. Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int.* 2011 Jun;80(5):516-23.
19. Regalado M, Yang S, Wesson DE. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis.* 2000 Apr;35(4):687-94.
20. Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M, *et al.* Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Aug;4(8):1302-11.

21. Míguez-Burbano MJ, Wyatt C, Lewis JE, Rodríguez A, Duncan R. Ignoring the obvious missing piece of chronic kidney disease in HIV: cigarette smoking. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2010 Jan-Feb;21(1):16-24.
22. U.S. Renal Data System. *USRDS 1998 Annual Data Report* National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Bethesda, MD, April 1998.
23. Kronborg J, Solbu M, Njølstad I, Toft I, Eriksen BO, Jenssen T. Predictors of change in estimated GFR: a population-based 7-year follow-up from the Tromso study. *Nephrol Dial Transplant* . 2008 Sep;23(9):2818-26.
24. Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol*. 2006 Aug;164(3):263-71.
25. Noborisaka Y, Ishizaki M, Yamada Y, Honda R, Yokoyama H, Miyao M, *et al*. The effects of continuing and discontinuing smoking on the development of chronic kidney disease (CKD) in the healthy middle-aged working population in Japan. *Environ Health Prev Med*. 2013 Jan;18(1):24-32.
26. Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney Inter Suppl*. 2013 Jan;3(1):1–150.
27. Kalache A, Veras RP, Ramos LR. O envelhecimento da população mundial. um desafio novo. *Rev Saude públ*. 1987 Junho;21(3):200-10.
28. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):e442.
29. Sesso RC, Lopes AA, Saldanha F, Burdmann EA. Brazilian Dialysis Census, 2009. *J Bras Nefrol*. 2010 Dec;32(4):380-4.
30. Crews DC, Charles RF, Evans MK, Zonderman AB, Powe NR. Poverty, race, and CKD in a racially and socioeconomically diverse urban population. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jun; 55(6):992-1000.

-
31. Baylis C. Sexual dimorphism, the aging, and involvement of nitric oxid deficiency. *Semin Nephrol.* 2009 Nov;29(6):569-78.
32. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Feb;11(2): 319-29.
33. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, *et al.* US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2013 Jan;61(1 Suppl 1):A7, e1-476.
34. Rychlik I, Miltenberger-Miltenyi G, Ritz E. The drama of the continuous increase in end-stage renal failure in patients with type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Dec;13 (Suppl 8):6-10.
35. Ritz E, Koleganova N. Obesity and chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2009 Sep;29(5):504–11.
36. Jacobsen BK, Eggen AE, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Njølstad I. Cohort profile: the Tromso Study. *Int J Epidemiol.* 2012 Aug; 41(4):961-7.
37. Lubin JH, Caporaso N, Wichmann HE, Schaffrath-Rosario A, Alavanja MC. Cigarette smoking and lung cancer: modeling effect modification of total exposure and intensity. *Epidemiology.* 2007 Sep;18(5):639-48.
38. Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int.* 2011 Sep;80(5):516-23.
39. Feng Z, Hu W, Rom WN, Beland F, Tang M. 4-aminobiphenyl is a major etiological agent of human bladder cancer: evidence from its DNA binding spectrum in human p53 gene. *Carcinogenesis.* 2002 Oct;23(10):1721-7.
40. Perkins RM, Bucaloiu ID, Kirchner HL, Ashouian N, Hartle JE, Yahya T. GFR decline and mortality risk among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Aug;6(8):1879-86.

APÊNDICE E – Original Article

Alvo precoce da DRC: pontuação, preditiva para identificar pacientes progressores rápidos para doença renal crônica.

Early goal CKD: score to identify patients with high velocity chronic kidney disease progression

Ubiracé Fernando Elihimas Júnior¹, Yuri Meireles², Igor B. Barros², Maria C. Bovi², Maria L. Guimarães³, Jéssica Avelino³, Manuella Silva³, Victor Lemos⁴, Mariana Leão⁵, Juvenal Moreira Maia Bisneto⁶, Starck Souza⁷, Marcio M.Silva⁸, Helen S. Elihimas, MsC⁹, Marcelo Pereira, MD, PhD¹⁰, Lucila M. Valente, MD, PhD¹⁰, Brivaldo Markman Filho, MD, PhD¹¹.

Afiliações

1-Mestrando em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Pernambuco. ². Acadêmico de Economia da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE. Recife /PE-Brasil. ³. Acadêmica de Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE. Recife /PE-Brasil. ⁴ Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE. Recife /PE-Brasil. ⁵. Acadêmico de Engenharia da Computação da Escola Politécnica da Universidade de Pernambuco-UPE. Recife/PE-Brasil. ⁶. Mestrando em Ciência da Computação pela Universidade Federal de Pernambuco-UFPE. ⁷. Mestrando em Física de materiais na Universidade Federal de Ouro Preto-UFOP. Ouro Preto/MG-Brasil. ⁸. Mestrando em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Pernambuco-UFPE. Recife /PE-Brasil. ⁹. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Pernambuco-UPE. Recife /PE-Brasil. ¹⁰. Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco -UFPE Recife /PE-Brasil. ¹¹. Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco- UFPE. Recife/PE-Brasil.

Key words: Chronic Kidney disease, predictive model, glomerular decline rate.

Autor correspondente

Ubiracé Fernando Elihimas Júnior

Rua Professor Mário Castro, 192, aptº 1602 Recife, Pernambuco, Brazil

Zip code: 51030-260 Fone: + 558199872676 or + 558133411836.

E-mail: biraehimmas@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: O seguimento de pacientes com doença renal crônica deve ser planejado em função do risco de progressão. **Objetivo:** Construir escore preditivo, baseado em dados clínicos e laboratoriais, para identificar indivíduos com alta velocidade de progressão da doença renal crônica. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo incluiu 332 prontuários de pacientes em tratamento conservador de doença renal crônica, com desfecho a terapia renal substitutiva ou evolução à classe V, entre janeiro de 2001 e abril de 2012. Os critérios de inclusão foram idade igual ou maior que 16 anos, submissão a, no mínimo, quatro consultas ou um ano de seguimento e classes III, IV ou V, em fase pré-terapia renal substitutiva, com registros admissional e de seguimentos anuais de das variáveis de interesse. Consideraram-se variáveis demográficas de idade, gênero e cor da pele, clínicas de diagnóstico etiológico, peso corpóreo, pressão arterial, e laboratoriais de hemoglobina, hematócrito, glicemia de jejum, creatinina, cálcio, fósforo, paratormônio intacto, potássio e albumina, bem como desfecho clínico (terapia renal substitutiva ou evolução à classe funcional V). **Resultados:** Houve 52,0% de progressores rápidos, cujo tempo médio de seguimento foi menor (213 dias) que o dos lentos (597 dias) ($p=0,001$). Após o segundo ano, 87,58% dos pacientes alcançaram desfecho clínico. Com ponto de corte em 65 anos, a idade não contribuiu para a progressão. Houve sensibilidade de 69,8%, especificidade de 64,2%, taxa de concordância global de 70,2% e razão de verossimilhança positiva de 2,35. **Conclusão:** É possível baseado em dados clínicos e laboratoriais construir uma pontuação capaz de identificar indivíduos com alta velocidade de progressão da doença renal crônica.

Palavras-chave: Falência renal crônica. Insuficiência renal crônica. Modelo preditivo. Taxa de filtração glomerular.

ABSTRACT

Introduction: The follow-up of patients with chronic kidney disease should be planned according to the risk of progression. **Objective:** To develop predictive score, based on clinical and laboratory data, to identify individuals with a high progression rate of chronic kidney disease. **Methods:** A retrospective cohort study included 332 medical records of patients in conservative treatment for chronic kidney disease with outcome to renal replacement therapy or progression to class V, between January 2001 and April 2012. Inclusion criteria were age equal to or greater than 16 years, submission to at least four visits or one year follow-up and classes III, IV or V in pre-renal replacement therapy, with admission and annual follow-up records of the interest variables. The variables were demographic of age, gender and skin color, clinics of etiologic diagnosis, body weight, blood pressure, and laboratory related to hemoglobin, hematocrit, fasting glucose, creatinine, calcium, phosphorus, intact parathyroid hormone, potassium and albumin, as well as clinical outcome (renal replacement therapy or evolution to functional class V). **Results:** There were 52.0% of rapid progressors, whose median follow-up was shorter (213 days) than the slow ones (597 days) ($p = 0.001$). After the second year, 87.58% of patients achieved clinical outcome. With cutoff at 65 years, age did not contribute to the progression. There was sensitivity of 69.8%, specificity of 64.2%, overall concordance rate of 70.2% and a positive likelihood ratio of 2.35. **Conclusion:** It is possible based on clinical and laboratory data to build a score able to identify individuals with a high velocity of progression of chronic kidney disease.

Keywords: Chronic kidney failure. Chronic renal insufficiency. Predictive model. Glomerular filtration rate.

Introdução

Doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública, devido ao aumento de sua prevalência, alto custo do tratamento e com resultados pouco satisfatórios¹⁻³. Apesar do aperfeiçoamento nos recursos financeiros e tecnológicos aplicados no aprimoramento das soluções dialíticas e na biocompatibilidade das membranas capilares⁴. O manejo clínico dos pacientes renais permanece insatisfatório com altos índices de morbidade e mortalidade⁵. DRC é responsável por aumento de fatores de risco clássicos como hipertensão (RR: 1,5) e dislipidemia, além de fatores não clássicos como: hiperfosfatemia e hiperhomocisteinemia, bem como problemas psicossociais para as diversas comunidades⁶. Mesmo em hemodiálise, os pacientes apresentam inflamação, estresse oxidativo e imunossupressão, do que decorrem o aumento do risco de morte prematura⁷, alto risco cardiovascular e complicações infecciosas relacionadas ao acesso vascular⁸.

A gravidade da DRC pode ser verificada pela constatação que pacientes com DRC, com 40 anos de idade, quando em diálise, apresentam risco de morte, em cinco anos, igual ao de um indivíduo na oitava década de vida, na população geral⁹. Registros do Reino Unido e da Suécia comprovam mortalidade de 45% dos pacientes na sexta década de vida em hemodiálise ambulatorial, comparável à observada no câncer colônico e ovariano⁷. Esses pacientes, além da morbimortalidade por DRC, de uma maneira geral, ainda enfrentam problemas sociais como a desigualdade do acesso ao tratamento e a pobreza¹⁰.

Em contrapartida, medidas de acompanhamento interdisciplinar do *diabetes mellitus* (DM) e da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e de outros fatores de risco para DRC podem

aumentar o tempo de sobrevida livre de terapia renal substitutiva (TRS) dos pacientes¹¹, bem como a sobrevivência nos primeiros seis meses após admissão na hemodiálise¹².

Dentre as estratégias de condução da DRC, tem-se a avaliação e o acompanhamento do declínio da taxa de filtração glomerular (TFG). O rápido declínio da função renal correlaciona-se com hipertrofia ventricular esquerda (HVE)¹³, doença arterial coronariana (DAC)¹⁴, lesão endotelial, ateromatose¹⁵ e mortalidade¹⁶. No entanto o rápido aumento da velocidade de progressão da DRC não ocorre da mesma forma em todos os pacientes, mesmo em presença dos mesmos fatores de risco¹⁷. Compreender o mecanismo da progressão e construir escores preditivos permite identificar pacientes com risco para DRC com alta velocidade de progressão. Deste modo, torna possível planejar a terapêutica de forma mais adequada¹⁸.

Objetivos

Construir um escore preditivo, baseado em dados clínicos e laboratoriais, capaz de identificar indivíduos com alta velocidade de progressão da doença renal crônica.

Material e Métodos

Estudo de coorte retrospectivo, com base nos registros de prontuários dos pacientes em tratamento conservador de DRC, os quais tiveram como desfecho a terapia renal substitutiva ou evoluíram à classe V da DRC.

CrITÉRIOS de inclusão

Prontuários de pacientes com 16 anos ou mais de idade, submetidos a, no mínimo, quatro consultas ou um ano de seguimento ambulatorial para tratamento da DRC nas classes III, IV ou V, pacientes admitidos na classe V foram acompanhados até a admissão em TRS

(todos em fase pré-TRS), entre janeiro de 2001 e abril de 2012, com registros de dados admissionais, demográficos, parâmetros clínicos ou laboratoriais e de seguimentos anuais da DRC.

Critério de exclusão

Abandono do seguimento ambulatorial.

Estratégia da pesquisa

Dentre os 1450 prontuários avaliados no ambulatório de DRC do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (Brasil), 332 obedeceram aos critérios de inclusão. Os registros relativos às variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais foram transcritos para um protocolo.

As variáveis foram classificadas em quatro grupos: a) demográficas (idade, gênero e cor da pele), b) clínicas (diagnóstico etiológico, peso corpóreo, pressão arterial sistólica e diastólica), c) exames laboratoriais (hemoglobina, hematócrito, glicemia de jejum, creatinina, cálcio, fósforo, paratormônio intacto, potássio e albumina), d) de desfecho clínico (TRS ou evolução à classe funcional V).

Em cada consulta anual, as pressões arteriais sistólica e diastólica foram estratificadas conforme *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*¹⁹. A TFG foi estimada pela fórmula de Cockcroft & Gault²⁰. A variação da velocidade de declínio da TFG (ΔV_{TFG}) foi calculada pela fórmula: $\Delta V_{TFG} = TFG_{(n-1)} - TFG_{(n)} \text{ ano}$, na qual n representa o número de anos de acompanhamento ambulatorial. Considerou-se a média da variação da ΔV_{TFG} do período de acompanhamento.

A partir da análise das variáveis de caracterização da DRC, foram admitidos dois grupos classificados segundo a velocidade média ΔV_{TFG} , utilizando como ponto de corte 4mL/min/1,73m²/ano. Valor igual ou maior que 4 mL/min/1,73m²/ano foi classificado como progressor rápido, enquanto valor menor foi classificado como progressor lento¹.

Análise estatística

Na análise estatística, utilizou-se o programa *Statistical Package for Social Science (SPSS)* versão 17.0, para determinação das medidas de tendência central e de dispersão e distribuição de frequências absolutas e relativas. O teste do Qui-Quadrado de Pearson foi utilizado para averiguar associações entre os parâmetros clínicos e laboratoriais. Realizou-se análise bivariada para comparação entre os grupos, bem como regressão logística pelo método *enter* com todas as variáveis. Construiu-se um escore de predição para o risco de progressão da DRC, variando de zero a cem pontos, resultante da soma dos fatores binários, nos quais zero representou ausência do fator e um, sua presença.

No cálculo da análise da sobrevida livre de TRS ou evolução à classe V da DRC, realizaram-se a curva de Kaplan-Meier e o teste de Logrank. Para todos os testes estatísticos, foi fixado nível de significância em 0,05.

Utilizando os parâmetros clínico-laboratoriais e os dados sobre progressão, foi construída a equação de regressão logística baseada na razão das chances do paciente ser progressor rápido:

$$\ln\left(\frac{\pi(x)}{1-\pi(x)}\right) = \ln\left(\frac{\pi[(\geq 4\text{ml/min/1,73m}^2)/\text{ano}]}{1-\pi[(\geq 4\text{ml/min/1,73m}^2)/\text{ano}]}\right)$$

$$\ln\left(\frac{\pi[(\geq 4\text{ml/min/1,73m}^2)/\text{ano}]}{1-\pi[(\geq 4\text{ml/min/1,73m}^2)/\text{ano}]}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_i X_i =$$

$$\pi[(\geq 4\text{ml/min/1,73m}^2)/\text{ano}] = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i x_i)}} \text{ onde, } e=2,718$$

Resultados

Caracterização da população

A análise da Tabela 1 demonstra a predominância do sexo masculino, média de idade da população de $59,08 \pm 15,61$ anos e moda igual a 65,00 anos, bem como 66,90% da amostra composta por indivíduos pardos ou negros. Dentre as etiologias, foram mais frequentes DM e HAS, isoladas ou associadas. Quanto à classe funcional, predominaram indivíduos da classe IV (54,2%).

Parâmetros clínicos e laboratoriais à admissão

Na Tabela 2, observa-se média de pressão arterial na admissão de 133 x 83 mmHg (pré-hipertensão), com moda de pressão sistólica de 140 mmHg e diastólica de 80 mmHg (hipertensão estágio 1). Constatou-se também média da glicemia de jejum compatível com diabetes segundo ponto de corte estabelecido pela *American Diabetes Association*²¹. Dentre os demais parâmetros laboratoriais, as maiores variações ocorreram nas dosagens de cálcio e fósforo, fora dos limites preconizados pelo *K/DOQI 2002*¹.

Descrição da progressão renal

Classificados quando à velocidade de progressão da DRC, houve 52,0% de progressores rápidos, os quais apresentaram tempo médio de seguimento (ΔTms) significativamente menor ($\Delta Tms = 213$ dias) que o dos progressores lentos ($\Delta Tms = 597$ dias) ($p=0,001$). A curva de Kaplan-Meier (Gráfico 1) demonstrou que, após o segundo ano, 87,58% dos pacientes evoluíram à classe funcional V ou necessitaram de TRS. Da comparação entre pacientes com idade menor que 65 anos e igual ou maior que 65 anos, identificou-se não

haver significância estatística na curva de evolução da DRC dentre progressores rápidos ($p=0,571$) (Gráfico 2), como dentre progressores lentos ($p=0,260$) (Gráfico 3).

Regressão logística

A Tabela 3 apresentou coeficientes (β) da regressão logística e pontuação binária atribuída a cada variável do modelo de predição. Para $\Delta V_{\text{TFG}} \geq 4 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{ano}$, houve significância estatística para os seguintes diagnósticos etiológicos: HAS, DM, glomerulonefrite crônica (GNC), DM associado à HAS, faixa etária de 35 a 45 anos e hipoalbuminemia variando de 2,1 a 3,5 g/dL.

Análise preditiva do modelo (score early-goal CKD)

Na Tabela 4, observam-se as classes de escores preditivos com os riscos percentuais correspondentes, nas quais foi possível classificar os 329 pacientes, a partir da qual foi construída a matriz de confusão do modelo logístico, contrapondo a classificação dos pacientes pelos critérios do K/DOQI²¹ à do modelo preditivo.

Constatou-se que o modelo estimou 136 pacientes com redução de TFG e 179, sem esse comprometimento, enquanto que os parâmetros clinico-laboratoriais indicaram 148 pacientes com $\text{TFG} < 4 \text{ mL/min/1,73 m}^2/\text{ano}$ e 167 com TFG normal. Nessa distribuição, havia 95 pacientes com classificação coincidente de comprometimento renal e 126 concordando quanto à TFG mantida, resultando em sensibilidade igual a 69,8%, especificidade de 64,2%, taxa de concordância global igual a 70,2% e razão de verossimilhança positiva de 2,35.

Discussão

A existência de um número maior do gênero masculino foi condizente com a literatura²²⁻²⁵, apesar de os dados americanos de 1988 a 2010 evidenciarem prevalência maior no gênero feminino (10,2%), em 2010, contra 8,6% para o masculino²⁶.

A média de idade da população em estudo se aproximou à média de 62±16 anos referida por um centro brasileiro especializado em DRC²⁷. Também foi condizente com os dados *USRDS*²⁶ que apresentou 18,4% dos pacientes na sexta década de vida, em 2010, decorrente do melhor manejo do DM, da HAS e da DRC²⁶.

O predomínio de pardos e negros (não brancos) refletiu o modelo de colonização da região do Nordeste do Brasil, para onde africanos foram trazidos como escravos, no que difere da população da região Sudeste do Brasil (estado de São Paulo), onde indivíduos da cor branca representaram 78,9%²⁷. A opção da caracterização dos sujeitos desta pesquisa pela cor da pele derivou de, no Brasil, devido à miscigenação de etnias e raças, não ser adequada a utilização do termo raça, pois o fenótipo da cor da pele não representa o genótipo do indivíduo.

Quanto à gravidade da DRC, a chegada da maioria dos pacientes em classe IV pode ter derivado de um retardo significativo do referenciamento ao nefrologista. Este fato contrariou o preconizado para a precocidade do diagnóstico²⁸ e do acesso ao tratamento especializado²⁹. Adicionalmente, identificou-se que a hiperglicemia à admissão estava presente, atuando como fator de risco para DRC, conforme ocorre em outros países^{26,30-33}.

Quanto à presença de pacientes pré-hipertensos, considerou-se a possibilidade de apresentarem aumento do fator de crescimento de fibroblastos (FGF-23). Como esta fosfatonina está implicada em disfunção vascular³⁴, calcificação coronariana³⁵ e no

aumento do número de infartos³⁶, admite-se que o grupo pré-hipertenso seja um grupo pré-DRC e, por isso, os níveis de FGF-23 e fósforo³⁷ deveriam integrar sua avaliação periódica. Essa consideração contraria as recomendações da Organização Mundial de Saúde, quanto à classificar como hipertensos os pacientes com níveis tensionais ≥ 140 mmHg e/ou ≥ 90 mmHg³⁸.

Constatou-se que DM e HAS atuaram como fatores de risco da progressão da DRC e, na regressão logística, mesmo com o tratamento conservador realizado em ambulatório especializado em DRC, esses diagnósticos etiológicos admissionais ainda permaneceram determinantes para aumento do risco de progressão rápida.

Em relação a etiologia, esses dados foram condizentes com vários estudos epidemiológicos que apontam HAS e DM como os principais fatores etiológicos, tanto na fase conservadora como em TRS. Daí decorre recomendar que tais doenças sejam triadas precocemente, tanto em países ocidentais como orientais^{25,32-33}.

Dados do *Catalan Renal Registry*, de 1994 a 2010, demonstraram aumento da prevalência de DRC associada ao aumento do percentual de diabéticos³⁹. No entanto o mesmo não foi constatado em relação à idade³⁹, embora haja estudos nos quais se admite maior progressão para o desfecho entre indivíduos mais idosos, com maior quantidade de comorbidades^{26,27,32}.

No presente estudo, por regressão logística, não houve relação entre faixa etária e velocidade de declínio da função renal, uma vez que todos os pacientes com $\Delta V_{TFG} \geq 4 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{ano}$ evoluíram quase três vezes mais rápido para os desfechos, apontando para a necessidade de priorizar a velocidade de declínio da função renal na avaliação desses pacientes.

No entanto é preciso ressaltar a existência de relação da velocidade do declínio de função renal em pacientes na faixa etária de 35 a 45 anos. O estudo *Catalan Renal Registry* atribuiu a maior progressão da DRC de pacientes na quarta década de vida ao aumento da ocorrência do DM e da HAS. Pode-se também supor que esse grupo etário, por ser economicamente ativo, tem maior dificuldade de se adaptar às restrições dietéticas e comportamentais associadas ao tratamento ambulatorial da DRC. Em virtude dessas evidências, admitiu-se que a melhor estratégia seja avaliar o risco de progressão rápida ao invés de considerar a faixa etária como fator isolado para o desfecho.

Em relação à hipoalbuminemia, identificada nos pacientes desta pesquisa, é pertinente a contextualização. Desde 1936, com os trabalhos de *Chanutin*, pioneiramente demonstrando que a sobrecarga proteica era responsável pela aceleração da progressão renal em ratos nefrectomizados unilateralmente⁴⁰, tem-se dado ênfase à restrição do conteúdo proteico para pacientes em tratamento conservador⁴¹, do que poderia derivar a hipoalbuminemia diagnosticada.

O paciente renal crônico pode ter redução da albuminemia por quatro fatores: acidose metabólica, inflamação, ingestão insuficiente e perda extracorpórea. A acidose metabólica é a via final do desequilíbrio pelo acúmulo dos ácidos fixos e toxinas urêmicas, provenientes do intenso catabolismo da proteína muscular por gliconeogênese e bloqueio da síntese hepática da albumina⁴². A síndrome de má nutrição, inflamação e aterosclerose(MIA) é comum nos pacientes que perdem parcial ou totalmente a função renal, em consequência de um processo hipercatabólico, não completamente explicado, mas atribuído à DRC, principalmente, nas fases avançadas da disfunção. Ingestão calórica insuficiente pode ocorrer secundária a um bloqueio provocado por anorexia e náuseas, nos estágios avançados da DRC, mas também por baixo nível socioeconômico⁴³. A quarta

causa de hipoalbuminemia são as perdas comuns em pacientes em diálise peritoneal e hemodiálise com múltiplos reusos dos capilares⁴⁴, fato esse não encontrado nos pacientes em regime de tratamento conservador da DRC.

Dentre as causas de hipoalbuminemia, nesta casuística, possivelmente a mais provável é a insuficiência de ingesta protéica, secundária ao baixo nível socioeconômico. O ambulatório de tratamento conservador da DRC, em países em desenvolvimento, atende a comunidades com baixo índice de desenvolvimento humano (IDH). Segundo a Organização Mundial da Saúde⁴⁵, em 2011, o Brasil ocupava a 84ª posição com IDH de 0,718. O estado de Pernambuco, situado no nordeste do Brasil, é a segunda região mais pobre do país e se caracteriza por IDH igual a 0,699 e escolaridade média de sete anos.

Os pacientes com DRC, em sua grande maioria, dispõem de renda mensal igual a aproximadamente US\$ 342,00⁴⁶, realidade que deve ser considerada. O baixo poder aquisitivo dificulta a aquisição das proteínas de alto valor biológico até mesmo para atingir o nível recomendado pelos protocolos como K/DOQI 2001⁴⁷ e o KIGO 2012²¹. Essa ingesta proteica é comumente substituída por dietas ricas em gorduras saturadas e carboidratos, devido ao custo ser mais acessível para a população. Esses dados socioeconômicos não devem ser desprezados quando se avalia a possibilidade de risco nutricional e de desnutrição proteico-calórica da população.

Hipoalbuminemia se correlaciona com maior mortalidade em adultos por estresse oxidativo, disfunção endotelial e evento cardiovascular⁴⁸, bem como contribui para maior velocidade de progressão da DRC, como se comprovou neste estudo. Essas evidências fizeram surgir o questionamento: é adequado recomendar dietas hipoproteicas para pacientes hipoalbuminêmicos com DRC? Dietas hiperproteicas (>1,2g/kg/dia) reduziriam

o risco de mortalidade apesar de um início mais precoce em TRS, mas que poderia aumentar a sobrevida.

Como limitações do estudo, pode ter havido viés de informação por ter sido realizada coleta secundária em prontuários e variação dos parâmetros de classificação ao longo do período incluído neste estudo. A redução do limite superior normal de fosfatemia, em 2009 (KDIGO)⁴⁹, em relação ao que se admitia em 2002 (KDOQI)¹; a subdivisão da classe III pelo UK NICE 2012⁵⁰, a classificação do DM pelo uso da hemoglobina glicada (HbA_{1C}), alteraram o manejo da DRC, podendo contribuir para maior velocidade de progressão. No entanto pode-se admitir que esse viés de informação não invalidou o escore proposto, uma vez que 11 das 13 variáveis clínico-laboratoriais incluídas no modelo, eram quantitativas e tiveram seus limites de normalidade reduzidos ao longo do tempo, diminuindo a subestimação de risco e sua influência como possíveis fontes de viés.

Por último, considerou-se a possibilidade de viés de seleção devido ao ambulatório de tratamento conservador da DRC ser realizado em hospital de alta complexidade no sistema de saúde do Brasil. Esse viés pode ter contribuído para a identificação de maior percentual de progressores rápidos, mas não comprometendo o modelo preditor.

Conclusões

O *Early Goal CKD score* é a única pontuação de progressão rápida desenvolvida até o momento na literatura. Por isso pode ser uma ferramenta matemática útil na prática clínica ao se identificar pacientes renais crônicos com risco de declínio da função renal $\geq 4\text{mL/min/1,73m}^2/\text{ano}$, logo no início de seu acompanhamento, o que está a exigir sua aplicação clínica para construção de evidência.

É possível que as recomendações dietéticas hipoproteicas possam estar aumentando a velocidade de progressão e a mortalidade em longo prazo, nesse grupo em particular. Adicionalmente, admite-se a necessidade de estudos prospectivos e aleatorizados para avaliar se a administração de dietas hiperproteicas suplementares para pacientes progressores rápidos com hipoalbuminemia $\leq 3,5$ g/dL, possam reduzir a mortalidade e as doenças cardiovasculares associadas à desnutrição.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao corpo clínico e aos participantes do ambulatório de tratamento conservador para doenças renais crônicas em Recife, Pernambuco, Brasil.

Contribuições dos autores

Todos os autores tiveram pleno acesso a todos os dados deste estudo e assumem a responsabilidade pela integridade dos dados e a acurácia da análise de dados. Concepção e desenho do estudo: Elihimas Jr, Markman Filho e Valente. Coleta dos dados: Elihimas Jr, Markman Filho e Valente. Análise e interpretação dos dados: Elihimas Jr., Markman Filho, Souza e Silva. Redação do manuscrito: Elihimas Jr. Revisão crítica do manuscrito para contribuição intelectual importante: Elihimas Jr., Markman Filho e Valente. Análise estatística: Souza e Silva. Apoio material, técnico e administrativo: Elihimas Jr. Supervisão do estudo: Markman Filho e Valente.

Declaração de financiamento: Os autores não têm conflito de interesses.

Apoio financeiro: Os autores não têm relação com empresas comerciais de financiamento ou de suporte.

Referências

1. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1–266.
2. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 72(3): 247-259, 2007.
3. Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR, Williams DE, Stith KR, McClellan W, et al. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis* 53(3):522-535, 2009.
4. Baurmeister U, Vienken J, Ward RA: Should dialysis modalities be designed to remove specific uremic toxins? *Seminars in dialysis* 22(4): 454-457, 2013.
5. Zoccali C: Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Kidney Int* 70(1):26-33, 2006.
6. Barsoum RS: Chronic kidney disease in the developing world. *New Engl J Med* 354(10):997-999. 2006.
7. Stenvinkel P: Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J Intern Med* 268(5):456-467, 2010.
8. Xue H, Ix JH, Wang W, Brunelli SM, Lazarus M, Hakim R, et al. Hemodialysis access usage patterns in the incident dialysis year and associated catheter-related complications. *Am J Kidney Dis* 61(1): 123-130, 2013.
9. Al-Aly Z: Medial vascular calcification in diabetes mellitus and chronic kidney disease: the role of inflammation. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 7(1); 1-6, 2007.

10. Crews DC, Charles RF, Evans MK, Zonderman AB, Powe NR. Poverty, race, and CKD in a racially and socioeconomically diverse urban population. *Am J Kidney Dis* 55(6): 992-1000, 2010
11. Bastos M, Kirsztajn G. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol* 33(1):93-108, 2011.
12. Khan SS, Xue JL, Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, Pereira BJG, et al. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int*, 67(3): 1038-1046, 2005.
13. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 50(3): 217–224, 2007.
14. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrology* 20(12): 2617–2624, 2009.
15. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 116(1): 85–97, 2007.
16. Al-Aly Z, Zeringue A, Fu J, Rauchman MI, McDonald JR, El-Achkar TM, et al. Rate of kidney function decline associates with mortality. *J Am Soc Nephrol* 21: 1961–1969, 2010.
17. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 38(1): 167–184, 1990.
18. Taal MW, Brenner BM: Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. *Kidney Int* 70(10): 1694–1705, 2006.
19. Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green, LA, Izzo JL, Jones DW et al. The Seventh Report of the Joint National Committee: Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Am Heart Assoc* 289(19): 1206–1252, 2003.

20. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16(1): 31–41, 1976.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter*, 3:Suppl: 1-150, 2013.
22. Iseki K. Gender differences in chronic kidney disease. *Kidney Int* 74(4): 415–417, 2008.
23. Norris K, Nissenson AR. Race, gender, and socioeconomic disparities in CKD in the United States. *J Am Soc Nephrol* 19:1261–1270, 2008.
24. Xu R, Zhang LX, Zhang PH, Wang F, Zuo L, Wang HY. Gender differences in age-related decline in glomerular filtration rates in healthy people and chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol* 11:20, 2010.
25. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrology* 11(2):319–29, 2000.
26. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, et al. United States Renal Data System 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 60(1 Suppl 1):e1–e480, 2013.
27. Luciano EP, Luconi PS, Sesso RC, Melaragno CS, Abreu PF, Reis SF, et al. Prospective study of 2151 patients with chronic kidney disease under conservative treatment with multidisciplinary care in the Vale do Paraíba, SP. *J Bras Nefrologia* 34(3): 226–234, 2012.
28. Vanholder R. Chronic kidney disease in adults--UK guidelines for identification, management and referral. *Nephrol dial transplant* 21(7): 1776–177, 2006.
29. Collins AJ, Li S, Chen S-C, Vassalotti JA. Participant follow-up in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) after initial detection. *Am J Kidney Dis* 51(4 Suppl 2): S69–76, 2008.

30. Foley RN. Temporal trends in the burden of chronic kidney disease in the United States. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19:273–277, 2010.
31. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462.293 adults in Taiwan. *Lancet* 371(9631):2173-82, 2008.
32. Shan Y, Zhang Q, Liu Z, Hu X, Liu D. Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in adults over 40 years: a population study from Central China. *Nephrology* 15: 354–361, 2010.
33. Iseki K. Chronic kidney disease in Japan. *Intern Med* 47(8):681-9, 2008.
34. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, Demirkaya E, et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 78:679–685, 2010.
35. Cozzolino M, Missaglia E, Ortiz A, Bellasi A, Adragao T, Apostolous T, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Rec Progr Med* 101(11): 442–452, 2010.
36. Heine GH, Seiler S, Fliser D. FGF-23: the rise of a novel cardiovascular risk marker in CKD. *Nephrol dial transplant* 27(8): 3072–3081, 2012.
37. Ribitsch W, Rosenkranz AR. Prehypertension and prechronic kidney disease: fact or fiction? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 9(6): 651–653, 2011.
38. WHO. World Health Organization: International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 1(11): 1983-1992, 2003.
39. Comas J, Arcos E, Castell C, Cases A, Martínez-Castelao A, Doñate T, et al. Evolution of the incidence of chronic kidney disease Stage 5 requiring renal replacement therapy in the diabetic population of Catalonia. *Nephrol Dial Transplant* 2012 [Epub ahead].
40. Chanutin A. Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy: the relation between kidney function, kidney weight and surface area in intact and unilaterally nephrectomized rats fed whole dried meat diets. *Arch Intern Med* 58(1):81, 1936.

41. Mitch WE. Dietary protein restriction in chronic renal failure: nutritional efficacy, compliance, and progression of renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2(4):823-31, 1991.
42. Santos NS, Draibe SA, Kamimura MA, Cuppari L. Serum albumin as nutritional marker of hemodialysis patients. *Rev Nutr* 17(3):339–49, 2004.
43. Stenvinkel P, Heimbu O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure ? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 15:953-60, 2000.
44. Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 29(5):658–68, 1997.
45. WHO. World Health Organization. PNUD Brasil. Brasil avança no desenvolvimento humano e sobe uma posição no IDH. 2011. Disponível em <http://www.pnud.org.br/Noticia.aspx?id=2583>. Acesso em 01/07/2013.
46. Brasil. Ministério da Fazenda: Decreto - Lei nº 7.872, de 26 de Dezembro de 2012. Regulamenta a lei nº 12.382, de 25 de Fevereiro de 2011, que dispõe sobre o valor do salário mínimo e a sua política de valorização de longo prazo. Brasília, DF. Diário Oficial [da] União. Seção 1, p. 1. 2012.
47. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 37(1 Suppl 2): S66-70, 2001.
48. Danielski M, Ikizler TA, McMonagle E, Kane JC, Pupim L, Morrow J, et al. Linkage of hypoalbuminemia, inflammation, and oxidative stress in patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 42(2):286–94, 2003.
49. Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009 Aug;(113):S1-130.

50. UK NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. CG73. 2008 Sep; London: National Institute for Health and Care Excellence. Available in <http://www.nice.org.uk/cg73>. Acesso em 01/07/2013.

Tabela 1 - Representação dos dados epidemiológicos dos pacientes em tratamento conservador de DRC entre jan 2001-abr 2012, atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE

Variáveis	Nº	%
Idade em anos		
<35	25	7,5
35-45	30	9,0
45-55	68	20,5
55-65	73	22
>65	136	41
Gênero		
Feminino	156	47
Masculino	176	53
Cor da pele		
Branco	79	23,8
Pardo	145	43,7
Negro	77	23,2
Sem preenchimento	31	9,3
Diagnóstico etiológico na admissão		
Indeterminado	7	2,1
DM	11	3,3
GNC	16	4,8
DM+HAS	71	21,4
HAS	103	31
Nefropatias	124	37,3
Classe funcional admissional*		
III-a (TFG60-145 mL/m ² /min)	24	7,2
III-b (TFG45-130 mL/m ² /min)	49	14,8
IV (TFG30-115 mL/m ² /min)	180	54,2
V (TFG15 <15 mL/m ² /min)	79	23,8

Nota: DM – diabetes mellitus; HAS – hipertensão arterial; GNC – glomerulonefrite crônica; TFG – taxa de filtração glomerular

Tabela 2 - Parâmetros clínicos e laboratoriais à admissão no ambulatório de DRC conservador do HC-UFPE de jan 2001-abr 2012

Variáveis clínicas e laboratoriais	N	Média	EPM	Mediana	Moda
Glicemia (mg/dL)	228	126,84	4,43	103,6	91,0
Pressão sistólica (mmHg)	317	133,58	2,22	140,0	140,0
Pressão diastólica (mmHg)	317	83,44	1,44	80,0	80,0
Hemoglobina (g/dL)	274	10,56	0,32	11,7	11,6
Hematócrito (%)	263	29,69	1,06	34,9	43,0
Cálcio	230	9,79	0,40	9,2	9,2
Fósforo	229	2,79	0,12	3,3	4,0
PTH (pg/mL)	101	131,24	9,92	107,0	79,0
Albumina (g/L)	190	4,25	0,18	4,1	4,1

Notas: N - número de indivíduos; EPM - erro padrão da média

Tabela 3 - Modelo de regressão logística para progressão rápida da DRC ($V \geq 4\text{mL/min/m}^2/\text{ano}$) demonstrando pontuação em sistema binário baseado na base de dados do HC-UFPE, jan 2001-abr 2012

Valor _(i)	Variável preditiva $X_{(i)}$	Grupo de comparação	Coefficiente $\beta(i)$	p valor
0	CONSTANTE	-	-21,649	1,000
1	Sexo masculino	não masculino	0,422	0,127
2	Branco	não branco	- 0,547	0,299
3	Pardo	não pardo	-0,036	0,942
4	Negro	não negro	-0,874	0,098
5	Sódio 135-145	outro valor	-0,443	0,146
6	Potássio 3,5-5,5	outro valor	0,228	0,453
7	PTHi 150-300	outro valor	21,519	1,000
8	PTHi 300-400	outro valor	21,628	1,000
9	PTHi 400-500	outro valor	21,135	1,000
10	PTHi 500-600	outro valor	19,574	1,000
11	Cálcio 8,5-10,5	outro valor	-0,32	0,296
12	Fósforo 2,5-4,5	outro valor	0,243	0,405
13	Ferritina(s) 200-500	outro valor	0,199	0,723
14	Hemoglobina 11-12g/dl	outro valor	-0,31	0,530
15	Hematócrito 33-36	outro valor	0,728	0,169
16	DM	não dm	3,422	0,003
17	HAS	não has	1,376	0,000
18	DM + HAS	não dm +has	1,751	0,000
19	GNC	não gnc	1,615	0,011
20	Outros	não outros	-20,113	0,999
21	Idade < 35	outro valor	0,6	0,247
22	Idade 35-45	outro valor	1,063	0,041
23	Idade 45-55	outro valor	-0,174	0,625
24	Idade-55-65	outro valor	-0,103	0,773
25	Albumina ≤ 2	outro valor	-0,516	0,128
26	Albumina 2,0-3,4	outro valor	-1,648	0,005
27	Albumina $\geq 3,5$	outro valor	-0,497	0,213

Notas: “i” - posição da variável na equação de regressão logística; β - coeficiente ligado aos valores de (x)

Tabela 4 - Escore de risco para alta velocidade de alta progressão da DRC $\geq 4\text{mL/min/1,73m}^2/\text{ano}$ com base no modelo de regressão logística aplicados aos pacientes atendidos no ambulatório de DRC conservador do HC-UFPE de jan 2001-abr 2012

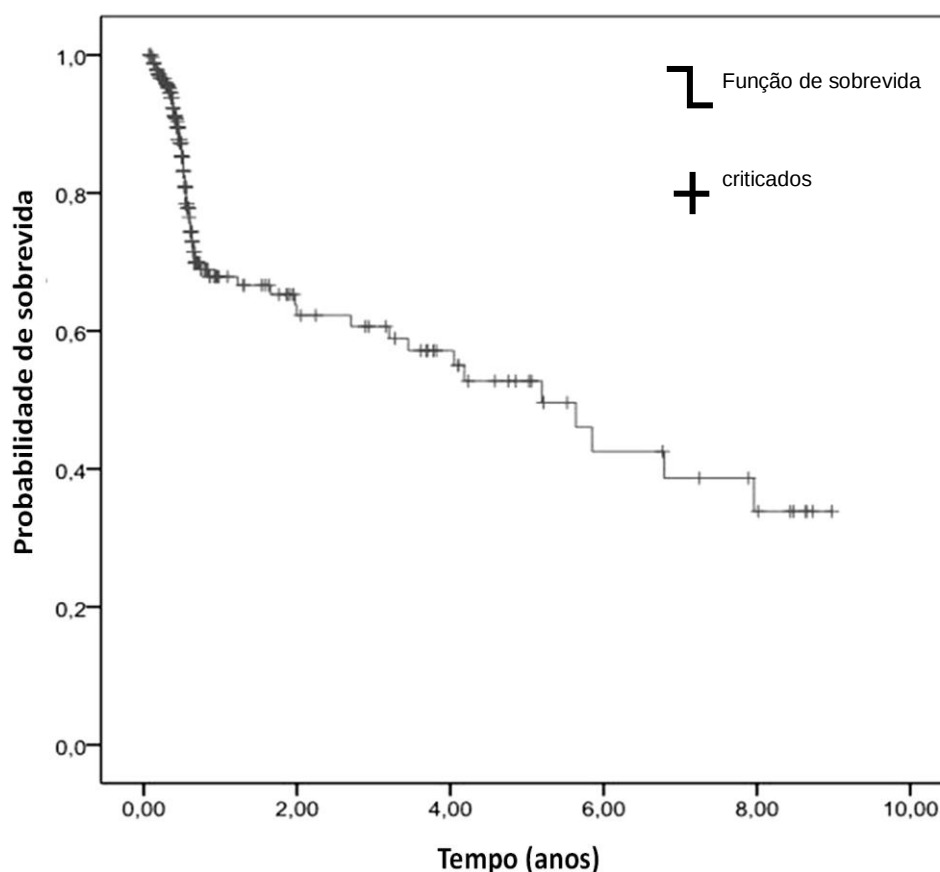
Escore de alta progressão	Nº de pacientes	Representação percentual	Risco percentual
00-20	27	8,21	11,10
20-40	71	21,58	33,80
40-60	79	24,01	44,30
60-80	94	28,57	69,10
80-100	44	13,37	90,90
Total	329	100,00	52,00

Nota₁: Quanto maior a pontuação do escore de alta progressão, maior a chance de ser alto progressor

Nota₂: Percentual de risco representa a chance de um paciente ser alto progressor ($V \geq 4\text{ml/min/m}^2/\text{ano}$)

- Em três pacientes não foi possível calcular a velocidade progressão por falta de dados

Gráfico 1 – Curva de Kaplan-Meier para pacientes com doença renal crônica nas classes III, IV e V, acompanhados entre janeiro de 2001 e abril de 2012



	2º ano	4º ano	6º ano	8º ano
Total de pacientes	330	41	27	12
Criticados	220	38	10	3
Velocidade alta e baixa de progressão	69	3	5	2

Gráfico 2 – Curva de Kaplan-Meier para comparação de pacientes com doença renal crônica nas classes III, IV ou V entre ≥ 65 anos e <65 anos, com velocidade de progressão $\geq 4\text{mL/min/1,73m}^2/\text{ano}$

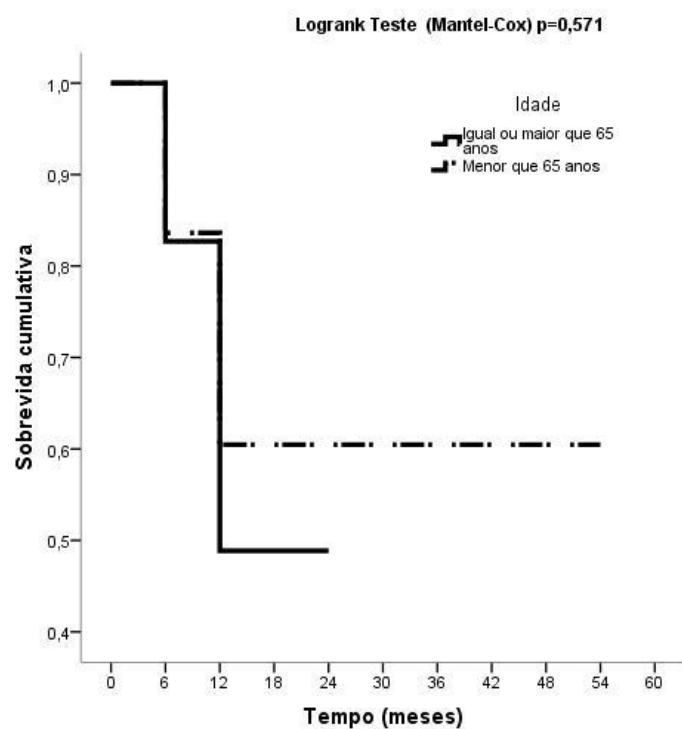
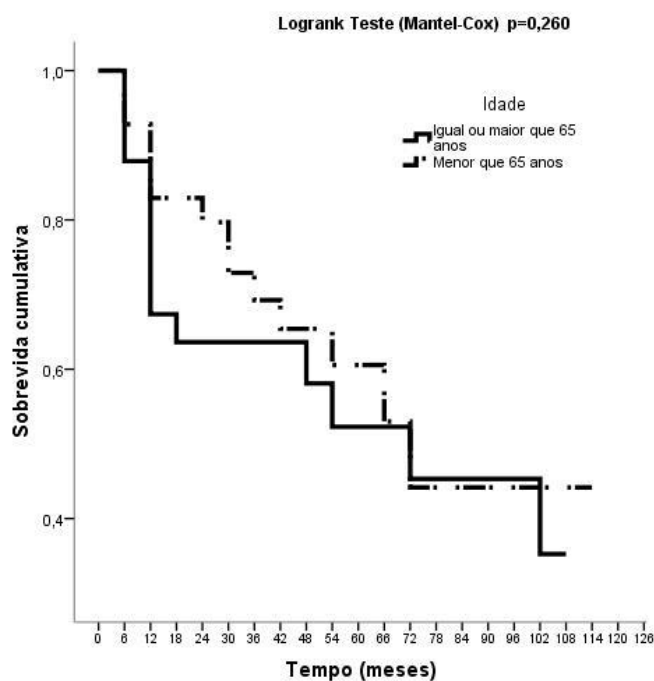


Gráfico 3 – Curva de Kaplan-Meier para comparação de pacientes com doença renal crônica nas classes III, IV, V entre ≥ 65 anos e <65 anos, com velocidade de progressão $< 4\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2/\text{ano}$



ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE COMPROMISSO DO ORIENTADOR



CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins, que concordamos em receber **UBIRACÉ FERNANDO ELIHIMAS JÚNIOR**, aluno do curso de Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, sob orientação do **Prof. Dr Brivaldo Marckman Filho e Co-Orientação da Prof. Dra. Lucila Maria Valente**.

O mesmo deverá desenvolver seu trabalho de coleta de dados do Projeto de Pesquisa intitulado: **“ANÁLISE DA PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO UNIVERSITÁRIO ESPECIALIZADO EM PERNAMBUCO”**.

A pesquisa será realizada em prontuários do **Ambulatório de Doença Renal Conservadora** do Hospital das Clínicas da **Universidade Federal de Pernambuco**, em consonância com a resolução **CNS/CONEP- 196/96**.

Recife, 08 de Novembro de 2011.

PROF. Dr. GEORGE DA SILVA TELLES.

DIRETOR SUPERINTENDENTE. HC/UFPE

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA DA DIREÇÃO DO AMBULATÓRIO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO



CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins, que concordamos em receber **UBIRACÉ FERNANDO ELIHIMAS JÚNIOR**, aluno do curso de Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, sob orientação do Prof. Dr Brivaldo Marckman Filho e Co-Orientação da Prof. Dra. Lucila Maria Valente.

O mesmo deverá desenvolver seu trabalho de coleta de dados do Projeto de Pesquisa intitulado: **“ANÁLISE DA PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO UNIVERSITÁRIO ESPECIALIZADO EM PERNAMBUCO”**.

A pesquisa será realizada em prontuários do **Ambulatório de Doença Renal Conservadora** do Hospital das Clínicas da **Universidade Federal de Pernambuco**, em consonância com a resolução CNS/CONEP- 196/96.

Recife, 04 de Novembro de 2011

Dra. Lucila Maria Valente
Coordenadora do Serviço de Nefrologia do HC-UFPE

ANEXO C – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
Comitê de Ética em Pesquisa

Av. da Engenharia, s/n – 1º andar – Sala 4 – Cidade Universitária
50.740-600 Recife – PE, Tel/fax: 81. 2126.8588 – cepecs@ufpe.br

Ofício nº 129/2013 - CEP/CCS/UFPE

Recife, 20 de junho de 2013.

Ao

Pesquisador Ubiracé Fernando Elihimas Júnior
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – CCS/UFPE

Registro do SISNEP FR – 476072

CAAE – 0466.0.172.000-11

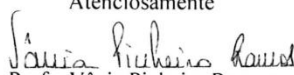
Registro CEP/CCS/UFPE Nº 478/11

Título: Análise da progressão da doença renal crônica: experiência de um centro universitário especializado em tratamento conservador em Pernambuco.

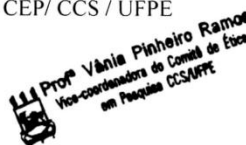
Senhor (a) Pesquisador (a):

O Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) recebeu em 19/06/2013 o relatório final do protocolo em epígrafe e considera que o mesmo foi devidamente aprovado por este Comitê.

Atenciosamente


Prof.ª Vânia Pinheiro Ramos

Vice-Coordenadora do CEP/ CCS / UFPE


Prof.ª Vânia Pinheiro Ramos
Vice-coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa CCS/UFPE