

## Estudo prospectivo de 2151 pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador com abordagem multidisciplinar no Vale do Paraíba, SP

Prospective study of 2151 patients with chronic kidney disease under conservative treatment with multidisciplinary care in the Vale do Paraíba, SP

### Autores

Eduardo de Paiva Luciano<sup>1</sup>  
 Paulo Sérgio Luconi<sup>2</sup>  
 Ricardo Cintra Sesso<sup>3</sup>  
 Claudio Santiago Melaragno<sup>3</sup>  
 Patrícia Ferreira Abreu<sup>4</sup>  
 Sandra Ferreira Stanisck Reis<sup>5</sup>  
 Rejane Maria Spindola Furtado<sup>6</sup>  
 Gilson Fernandes Ruivo<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Médico Nefrologista - Residência médica em nefrologia (Coordenador do Centro Estadual para Tratamento de Doenças Renais do Vale do Paraíba - SP (CETDRVP)).

<sup>2</sup> Mestre (Professor afiliado Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP).

<sup>3</sup> Doutor (Professor afiliado Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP).

<sup>4</sup> Doutora (Professora afiliada Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP).

<sup>5</sup> Médica Nefrologista - Residência médica em nefrologia (Médica do Centro Estadual para Tratamento de Doenças Renais do Vale do Paraíba - SP (CETDRVP)).

<sup>6</sup> Doutor (Professor Afiliado da Universidade de Taubaté - SP).

Data de submissão: 29/03/2012.

Data de aprovação: 05/07/2012.

### Correspondência para:

Eduardo de Paiva Luciano.  
 Centro Estadual de Tratamento de Doenças Renais do Vale do Paraíba (CETDRVP) faz parte do Hospital Regional do Vale do Paraíba, Hospital Público Estadual, gerido pela Sociedade Beneficente São Camilo.  
 Av. Conego João Maria Raimundo da Silva, nº 206, apto. 94, Estiva, Taubaté, SP, Brasil. CEP: 12050-187.

### RESUMO

**Introdução:** A doença renal crônica (DRC) é uma enfermidade grave, comum e tratável, cuja detecção envolve exames de baixo custo. **Objetivo:** Avaliar o efeito de uma intervenção multidisciplinar (nefrologista, assistente social, enfermeira, nutricionista e psicóloga) em parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes com DRC. **Métodos:** Estudo prospectivo de 2.151 pacientes atendidos no Centro Estadual de Doenças Renais do Vale do Paraíba, SP, de fevereiro de 2008 a março de 2011. A função renal foi avaliada no início e ao final do seguimento por testes de albuminúria e taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) pela fórmula do MDRD. Os desfechos clínicos foram: ocorrência de eventos cardiovasculares (ECV), episódios de hospitalização, necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) e óbito. **Resultados:** A idade média foi 62 anos (variação: 14 a 101), com acompanhamento médio de 546 dias (variação: 90 a 1540), havendo predomínio do estágio três da DRC (59%). Os diagnósticos de base mais comuns foram: hipertensão arterial (41,2%) e diabetes (32,4%). A média da pressão arterial antes e ao final do seguimento foi de  $143 \pm 26$  mmHg x  $87 \pm 14$  mmHg e  $123 \pm 16$  mmHg x  $79 \pm 9$  mmHg, respectivamente ( $p < 0,001$ ); a TFGe reduziu de  $58,5 \pm 31$  ml/min para  $56,3 \pm 23$  ml/min ( $p < 0,01$ ). A proteinúria caiu de  $1,04 \pm 1,44$  g/dia para  $0,61 \pm 1,12$  g/dia ( $p < 0,001$ ); e a glicemia de jejum de  $137 \pm 73$  mg/dl para  $116 \pm 42$  mg/dl. Cento e vinte e dois pacientes (5,7%) apresentaram eventos cardiovasculares, a taxa geral de hospitalizações foi de 6,6% (n = 143 pacientes), foram observados 156 (7,3%) óbitos e 23 (1,1%) pacientes evoluíram para TRS. O risco de ECV, hospitalização e óbito aumentou de forma inversa à TFGe, mas são considerados baixos quando comparados

### ABSTRACT

**Introduction:** Chronic Kidney Disease (CKD) is common, severe and treatable. Its detection involves low cost tests. **Aim:** To evaluate the effect of a multidisciplinary (nephrologist, social worker, nurse, nutritionist, and psychologist) intervention comparing clinical and laboratory parameters in patients with CKD. **Methods:** A prospective study with 2,151 patients attended at the State Center for Kidney Diseases of the Vale do Paraíba, São Paulo, from February 2008 to March 2011. The kidney function was measured using albuminuria and estimated glomerular filtration rate (eGRF) using the MDRD formula. The clinical outcomes were the occurrence of cardiovascular disease (CAD), hospitalization episodes, need of renal replacement therapy (RRT) and death. **Results:** Participants had a mean (range) age of 62 years (14-101), a mean follow-up of 546 days (90-1540) and the majority was in the stage 3 of CKD (59%). The most common primary diagnoses were hypertension (41.2%) and diabetes (32.4%). Mean blood pressure values at the beginning and at the end of treatment were  $143 \pm 26$  mmHg x  $87 \pm 14$  mmHg and  $123 \pm 16$  mmHg x  $79 \pm 9$  mmHg, respectively ( $p < 0.001$ ); the eGRF decreased from  $58.5 \pm 31$  ml/min. to  $56.3 \pm 23$  ml/min ( $p < 0.01$ ). Mean value of proteinuria decreased from  $1.04 \pm 1.44$  g/day to  $0.61 \pm 1.12$  g/day,  $p < 0.001$ , and the fasting glycemia decreased from  $137 \pm 73$  mg/dl to  $116 \pm 42$  mg/dl. One hundred and twenty-two patients (5.7%) had a CAD episode, the hospitalization rate was 6.6% (n = 143 patients), 7.3% patients died (n = 156), and 1.1% (n = 23) patients needed to start RRT. The risk of cardiovascular events, hospitalization, or death was inversely related to eGRF, and the rates of these events were low compared with the internation-

à literatura internacional. **Conclusões:** A intervenção multidisciplinar com metas bem definidas é efetiva para preservação da função renal e redução da morbidade e mortalidade de pacientes com DRC.

**Palavras-chave:** doenças cardiovasculares, falência renal crônica, hipertensão, mortalidade.

al literature. **Conclusion:** The multidisciplinary care with well defined targets is effective for the preservation of renal function and reduction in morbidity and mortality of CKD patients.

**Keywords:** cardiovascular diseases, hypertension, kidney failure, chronic, mortality.

## INTRODUÇÃO

Por definição, é portador de doença renal crônica (DRC) qualquer adulto com idade  $\geq 18$  anos que, por um período  $\geq$  três meses, apresentar taxa de filtração glomerular (TFG)  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, assim como aqueles com TFG  $> 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, mas com alguma evidência de lesão da estrutura renal (anormalidade urinária como, por exemplo, hematúria glomerular e/ou microalbuminúria/proteinúria ou uma alteração em exame de imagem renal).<sup>1</sup>

Nos EUA, a prevalência de pacientes com DRC em estágio terminal aumentou de 10.000 em 1973 para 547.982 em 2008, com custo anual ao redor de 40 bilhões de dólares e mortalidade anual ao redor de 25%.<sup>2</sup> A análise transversal do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), realizada entre 1994 e 2004, revelou que aproximadamente 13% da população adulta dos EUA tem DRC nos estágios um a quatro.<sup>3</sup> Sabe-se que a diminuição da função renal está associada com o aumento do risco de óbito, hospitalizações e eventos cardiovasculares com importantes implicações socioeconômicas.<sup>4</sup> Não existem dados suficientes que possam ilustrar a magnitude da incidência e prevalência de DRC no Brasil, bem como não há dados expressivos referentes à morbidade, hospitalizações e mortalidade. Se extrapolarmos para a realidade americana, em que cerca de 13% da população apresenta DRC, estima-se que possa haver cerca de 16 milhões de brasileiros acometidos. Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 2010, 92.000 pacientes estavam em programa crônico de diálise, com gasto anual acima de dois bilhões de reais e mortalidade anual bruta de 18%.<sup>5</sup>

A redução na TFG ocorre numa velocidade imprevisível e variável, oscilando entre  $< 1$  a 12 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> por ano, com declínio usualmente mais rápido na população portadora de nefropatia diabética.<sup>6</sup> Estudos confirmam que hipertensão arterial, hiperglicemia, proteinúria e doença cardiovascular estão fortemente relacionados com a velocidade de perda da função renal. O controle desses fatores pode evitar ou

minimizar a injúria glomerular e, conseqüentemente, reduzir morbidade, hospitalizações e mortalidade. Um importante componente desta abordagem é a terapia com inibidores do sistema renina-angiotensina com dois objetivos: redução da proteinúria e da pressão arterial.<sup>4,7</sup>

A DRC é comum, grave, tratável e deve ser prevenida. Nos estágios iniciais, pode ser detectada por exames laboratoriais simples, de baixíssimo custo e o tratamento das doenças de base pode impedir ou retardar a evolução para estágios mais avançados da DRC ou para doença cardiovascular ou morte.

O objetivo desse estudo foi avaliar prospectivamente o impacto de uma intervenção multidisciplinar na progressão da DRC e nos desfechos como eventos cardiovasculares, hospitalizações, necessidade de tratamento renal substitutivo (TRS) e óbito em pacientes com DRC acompanhados na região do Vale do Paraíba, no sudeste do Estado de São Paulo.

## MÉTODOS

### DESENHO DO ESTUDO

O Centro Estadual de Tratamento de Doenças Renais do Vale do Paraíba - SP (CETDRVP) foi criado em fevereiro de 2008 e presta assistência à população da região Sudeste do Estado, incluindo, principalmente, as regiões metropolitanas de Taubaté, São José dos Campos e Aparecida, estimada em 2,3 milhões de habitantes. Indivíduos com suspeita de DRC procuram o serviço por meio de encaminhamento feito por médicos, habitualmente clínicos gerais, da rede pública da região. A central reguladora de vagas do Estado de São Paulo é responsável pelo agendamento das consultas iniciais. Na primeira consulta o paciente é atendido pela enfermagem, médico, assistente social, nutricionista e psicóloga, que registram a anamnese e diagnósticos em prontuário eletrônico específico; a seguir, são agendados exames subsidiários. O paciente retorna mensalmente com o mesmo médico e com a equipe multidisciplinar. Na consulta de enfermagem é realizada a anotação dos dados antropométricos,

verificação de pressão arterial (PA) e orientações gerais sobre a DRC. Os dados do prontuário são armazenados eletronicamente e no arquivo físico do ambulatório em cópia devidamente assinada pelos profissionais de saúde.

Na consulta inicial no CETDRVP são realizados: história clínica, exame físico, medida padronizada da PA, índice de massa corporal (IMC), exames laboratoriais, incluindo creatinina sérica, e pesquisa de albuminúria. Os exames são realizados em um mesmo laboratório do Hospital Regional do Vale do Paraíba (BIOFAST), com o uso de dosagens automatizadas e padronizadas.<sup>8</sup> O atendimento multidisciplinar é realizado a cada visita e composto pelos seguintes profissionais: enfermeira, médico, psicóloga, nutricionista e assistente social. As principais intervenções a que o paciente é submetido são: controle de PA (meta  $\leq 130 \times 80$  mmHg), uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), controle de glicemia (meta de glicemia de jejum  $< 126$  mg/dl), uso de estatinas (meta de LDL  $\leq 100$  mg/dl), orientação nutricional com restrição da ingestão proteica em geral entre 0,8 e 1 g/Kg/dia para pacientes a partir do estágio 3 da DRC, estímulo para adoção de hábitos de vida saudável, como cessar de fumar e prática diária de exercícios físicos aeróbicos.<sup>1,9</sup>

Em pacientes comprovadamente diabéticos foram instituídas orientações nutricionais e otimização ou início de medicações hipoglicemiantes. Uma vez admitidos no serviço, os pacientes são seguidos prospectivamente em consultas ambulatoriais ou até que haja necessidade de TRS (diálise ou transplante renal), ocorra óbito ou tenha havido mudança de residência para outra região. O último seguimento dos pacientes foi confirmado com dados do prontuário e, se necessário (última consulta há mais de três meses), era feito contato telefônico com a residência para verificar a situação atual do paciente.

Neste estudo foram inicialmente avaliados 3.158 pacientes atendidos no CETDRVP no período de fevereiro de 2008 a março de 2011; destes, selecionamos 2.151 pacientes que tinham mais de três meses de acompanhamento prospectivo no serviço e que, portanto, tiveram intervenção multidisciplinar comprovada. Foram excluídos 1.007 pacientes, utilizando como único critério o tempo mínimo de acompanhamento de 3 meses com a equipe. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido

no início do acompanhamento. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição.

A TFG foi estimada (TFGe) pela fórmula abreviada do *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).<sup>10</sup> Utilizamos a classificação modificada da *National Kidney Foundation* para DRC em estágios baseados na TFG: estágio 1 ( $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), estágio 2 (89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), estágio 3a (59-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), estágio 3b (44-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), estágio 4 (29-15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e estágio 5 ( $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).<sup>1</sup>

Evento cardiovascular (ECV) foi definido como: síndrome coronariana aguda nova ou piorada, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) nova ou piorada, acidente vascular encefálico (AVE) novo, doença arterial obstrutiva (DAO) nova. Síndrome coronariana aguda foi definida como ocorrência de infarto agudo do miocárdio ou angina instável. AVE foi definido como lesão isquêmica ou hemorrágica diagnosticada por neurologista após exame de imagem adequado; ICC foi definida como déficit ventricular esquerdo confirmado por exame de ecocardiograma e DAO foi definida como trombose aguda arterial de membros confirmada por cirurgia vascular.

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão e as categóricas foram descritas como n (%). As comparações entre variáveis contínuas ao início e no último seguimento foram realizadas pelo teste *t* de *student* pareado. As comparações entre valores médios de variáveis em grupos com ou sem os desfechos clínicos de interesse foram feitas pelo teste *t* de *student* não pareado. Os testes foram bicaudais e definiu-se o valor de  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo. Foram feitos cálculos do risco com "Odds Ratio" (= razão de chances) e respectivos intervalos de confiança de 95% para a ocorrência de óbito, ECV e hospitalizações com relação aos estágios de DRC, considerando-se como referência os estágios 1 e 2 combinados.

As análises de sobrevivência foram feitas pelo método de Kaplan-Meier, sendo considerados três tipos de desfechos: 1) óbito, sendo os pacientes censurados na data do início da TRS ou ao final do seguimento, o que tiver ocorrido antes; 2) necessidade de TRS, sendo os pacientes censurados na data do óbito, ou ao final do seguimento; e 3) combinação de óbito ou

necessidade de TRS, sendo os pacientes censurados ao final do seguimento. A análise estatística foi realizada com o software SPSS versão 14.0.

## RESULTADOS

### ASPECTOS CLÍNICOS-LABORATORIAIS INICIAIS E APÓS SEGUIMENTO

Na Tabela 1, descrevemos as características epidemiológicas da população estudada, que era constituída de 2.151 pacientes no total; com idade média de 62 anos, com mínimo de 14 anos e máximo de 101 anos; com acompanhamento médio de 546 dias (variação: 90 a 1540 dias), predomínio do sexo feminino e raça branca, 50,6% e 78,9%, respectivamente. Em relação ao estágio da DRC, predominou o estágio três, com 1.269 indivíduos (59%). A doença de base da DRC mais frequente foi hipertensão arterial sistêmica (HAS), com 886 pacientes (41,2%), seguida do Diabetes Mellitus (DM), com 32,4%. Na admissão, 773 (35,9%), pacientes faziam uso de medicações inibidoras do sistema renina angiotensina aldosterona (IECA ou BRA) e, ao final do seguimento, o número de pacientes em uso destas medicações se elevou para 1.937 (90,1%) ( $p < 0,001$ ).

Na Tabela 2, descrevemos alguns parâmetros de relevância clínica e laboratorial. No início e ao final do seguimento, a média da PA foi de  $143 \pm 26$  mmHg x  $87 \pm 14$  mmHg e  $123 \pm 16$  mmHg x  $79 \pm 9$  mmHg, respectivamente ( $p < 0,001$ ); a TFGe reduziu apenas 2,2 ml/min (de  $58,5 \pm 31$  ml/min para  $56,3 \pm 23$  ml/min,  $p < 0,01$ ). Houve queda do valor médio da proteinúria de  $1,04 \pm 1,44$  g/dia para  $0,61 \pm 1,12$  g/dia ( $p < 0,001$ ), com população de 634 pacientes estudados para este parâmetro (Figura 1A); para glicemia de jejum, houve queda dos valores médios de  $137 \pm 73$  mg/dl para  $116 \pm 42$  mg/dl; o IMC permaneceu estável em  $27,8$  Kg/m<sup>2</sup> após intervenção.

Havia 936 (43,5%) pacientes com PA  $\geq 140/90$  mmHg no início e 452 (21%) no final do seguimento. Nesses indivíduos, os valores médios da PA ao início e ao final do seguimento foram de  $161 \pm 25$  mmHg x  $110 \pm 10$  mmHg e  $128 \pm 17$  mmHg x  $82 \pm 9$  mmHg, respectivamente ( $p < 0,001$ ) (Figura 2).

A seguir, analisamos o subgrupo de pacientes com glicemia de jejum  $> 126$  mg/dl ao início do seguimento ( $n = 368$ ). Houve queda significativa nos valores médios da glicemia em jejum do início e ao final do seguimento de  $218 \pm 82$  mg/dl para  $137 \pm 53$  mg/dl

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS (N = 2.151)

Idade (anos)	62 ± 16 (14-101)
Tempo acompanhamento (d)	546 ± 336
Sexo feminino	1.089 (50,6)
Raça	
Branca	1.697 (78,9)
Negra	274 (12,7)
Parda	179 (8,3)
Estágio DRC	
1	281 (13,1)
2	330 (15,3)
3a	741 (34,4)
3b	528 (24,6)
4	234 (10,9)
5	37 (1,7)
Doença de base	
HAS	886 (41,2)
DM II	670 (31,1)
INDET	253 (11,8)
UROLOG	160 (7,4)
DMI	28 (1,3)
GNC	37 (1,7)
DRPAD	13 (0,6)
LES	8 (0,4)
Outras	96 (4,5)

Valores expressos como Média ± DP (min-max) ou n (%). HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM II: Diabetes Mellitus tipo 2; INDET: indeterminada; UROLOG: urológicas; DM I: Diabetes Mellitus tipo 1; GNC: Glomerulonefrite crônica; DRPAD: Doença renal policística autossômica dominante; LES: Lupus Eritematoso sistêmico.

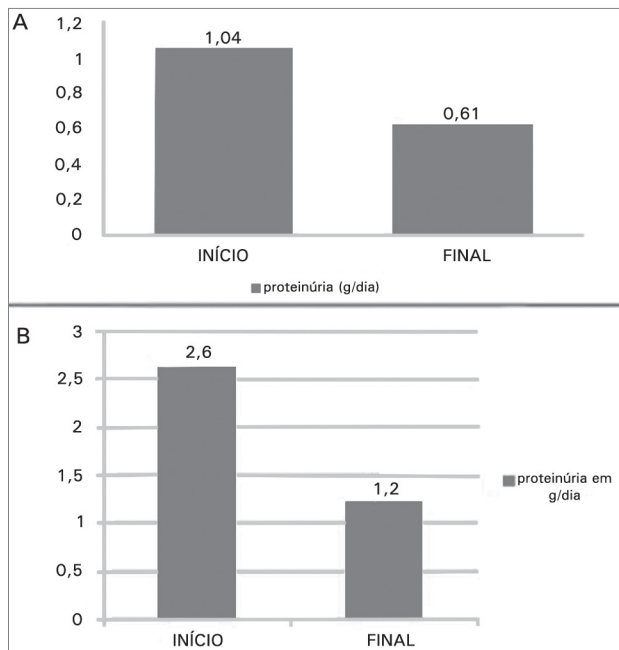
**TABELA 2** DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS AO INÍCIO E AO FINAL DO SEGUIMENTO

	média ± DP		
	antes	após	p
PA Sistólica (mmHg)	143 ± 26	123 ± 16	0,001
PA Diastólica (mmHg)	87 ± 14	79 ± 9	0,001
TFGe (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	58,5 ± 31	56,3 ± 23	0,01
Proteinúria (g/dia)	1,04 ± 1,44	0,61 ± 1,12	0,001
Glicemia jejum (mg/dl)	137 ± 73	116 ± 42	0,001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,8 ± 5,8	27,8 ± 5,7	0,67

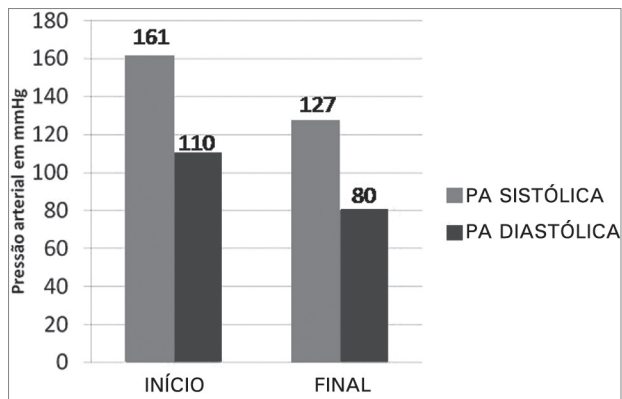
IMC: Índice de Massa Corpórea; PA: Pressão Arterial.

( $p < 0,001$ ), da proteinúria de  $1,6 \pm 1,9$  g/dia para  $1,0 \pm 1,7$  g/dia ( $p < 0,001$ ), da pressão arterial de  $143 \pm 26$  mmHg x  $87 \pm 14$  mmHg para  $125 \pm 16$  mmHg x  $79 \pm 9$  mmHg ( $p < 0,001$ ) e da TFGe de  $55 \pm 23$  ml/min para  $53 \pm 25$  ml/min ( $p = 0,03$ ), respectivamente.

**Figura 1.** Valores médios da proteinúria ao início e ao final do seguimento. (A) Valores médios de proteinúria (g/dia) ao início e ao final do seguimento para o grupo todo (n = 634), (B) valores médios de proteinúria ao início e ao final do seguimento em pacientes com proteinúria inicial > 1g/dia (n = 207).



**Figura 2.** Média dos valores da Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Diastólica (PAD) ao início e ao final do seguimento (n = 2151).



Nos pacientes com proteinúria inicial maior que 1 g por dia, notamos queda significativa da média de proteinúria ao final da intervenção de  $2,7 \pm 1,7$  g/d para  $1,2 \pm 1,6$  g/d ( $p < 0,001$ ), respectivamente (Figura 1B).

**DESFECHOS CLÍNICOS**

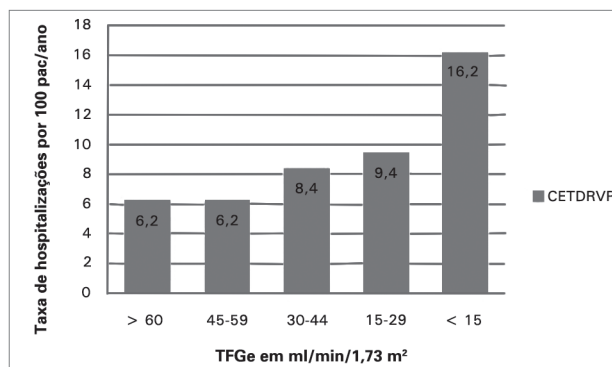
Durante o seguimento, 122 pacientes (5,7%) apresentaram eventos cardiovasculares, sendo que 66 (3,1%) tiveram SCA, 17 (0,8%) AVC, 21 (1%) ICC e 18 (0,8%) DAOP. A razão de chances (intervalo de confiança (IC) de 95%) para ECV foi de 1,2 (1,0-1,4); 1,8 (1,3-2,6);

1,8 (1,2-2,5) e 2,3 (2,0-6,4) para os estágios 3a, 3b, 4 e 5, respectivamente. A taxa geral de hospitalizações foi de 6,6% (n = 143 pacientes) e aumentou substancialmente com a progressão da DRC (Tabela 3 e Figura 3). A razão de chances (IC 95%) de hospitalização por qualquer causa foi de 1,4 (1,1-1,8); 1,6 (1,3-1,9); 1,8 (1,7-2,3) e 1,9 (1,8-2,3) para os estágios 3a, 3b, 4 e 5, respectivamente. Foram observados 156 (7,3%) óbitos e 23 (1,1%) pacientes com evolução para TRS. A razão de chances (IC 95%) para óbitos foi de 2,9 (1,8-3,1); 2,9 (1,6-3,1); 3,6 (2,1-4,2) e 6,8 (3,5-13,2) para os estágios 3a, 3b, 4 e 5, respectivamente (Tabela 4). Observamos 1% de óbitos no estágio 1; 5,1% no estágio 2; 6,2% no estágio 3a; 7,4% no estágio 3b; 13,7% no estágio 4 e 16,2% no estágio 5 da DRC.

**TABELA 3** HOSPITALIZAÇÕES CONFORME ESTÁGIO DA DRC E DOENÇA DE BASE NO PERÍODO 360 DIAS DE SEGUIMENTO, N = 2.151

Taxa global de hospitalizações	143 (6,6%)
Estágio da DRC	
1	3 (1,0%)
2	17 (5,1%)
3a	46 (6,2%)
3b	39 (7,4%)
4	32 (13,7%)
5	6 (16,2%)
Etiologia da DRC	
Hipertensão arterial	45 (31,5%)
Diabetes Mellitus	61 (42,7%)
Urológica	16 (11,2%)
Glomerulonefrite crônica	8 (5,6%)
Perda de enxerto	1 (0,7%)
Indeterminada	11 (7,7%)
Rins policísticos	1 (0,7%)

**Figura 3.** Taxas de hospitalização por 100 pacientes/ano, conforme a TFGe, n = 2.151.



**TABELA 4** RISCOS RELATIVOS (IC 95%) PARA ÓBITO POR QUALQUER CAUSA, EVENTO CARDIOVASCULAR (ECV) E HOSPITALIZAÇÃO

TFGe	Óbito	ECV RR (IC 95%)	Hospitalização
≥ 60ml/min/1,73 m <sup>2</sup> *	1	1	1
45 a 59ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	2,9 (1,8-3,1)	1,2 (1,0-1,4)	1,4 (1,1-1,8)
30 a 44ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	2,9 (1,6-3,1)	1,8 (1,3-2,6)	1,6 (1,3-1,9)
15 a 29ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	3,6 (2,1-4,2)	1,8 (1,2-2,5)	1,8 (1,7-2,3)
< 15ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	6,8 (3,5-13,2)	2,3 (2,0-6,4)	1,9 (1,8-2,3)

\* grupo de referência (estágios 1 + 2 da DRC).

Valores mais elevados da PA inicial sistólica e diastólica foram significantes ( $p < 0,01$ ) para determinar a necessidade de TRS.

A seguir, mostramos as análises de probabilidade cumulativa até a ocorrência dos eventos selecionados ‘a priori’ nos 2.151 pacientes seguidos no estudo. A probabilidade cumulativa de sobrevida ( $\pm$  erro padrão) após dois anos de seguimento foi de 92%  $\pm$  1% e após três anos de 84%  $\pm$  2% (Figura 4A). A probabilidade cumulativa de não haver desfecho renal (necessidade de TRS) após dois anos de seguimento foi de 98%  $\pm$  0,4% e após três anos foi de 96,5%  $\pm$  0,8% (Figura 4B).

A probabilidade cumulativa de sobrevida ou de não haver necessidade de TRS após dois anos de seguimento foi de 91%  $\pm$  1% e após três anos de 82%  $\pm$  2% (Figura 4C).

## DISCUSSÃO

Foi sugerido que pacientes em acompanhamento multidisciplinar no Canadá apresentavam menor taxa de hospitalização, menor taxa de início urgente de TRS e menor custo do tratamento.<sup>11</sup> O adequado controle da pressão arterial, cessação do tabagismo, controle metabólico e redução na proteinúria são exemplos de alvos a serem alcançados que contribuem para a desaceleração na progressão da DRC e, por sua vez, para a redução de morbimortalidade.<sup>12</sup> Outras medidas são necessárias, como o diagnóstico precoce, tratamento da anemia, do distúrbio mineral e ósseo, da acidose metabólica, situações frequentes à medida que ocorre progressão da doença renal.

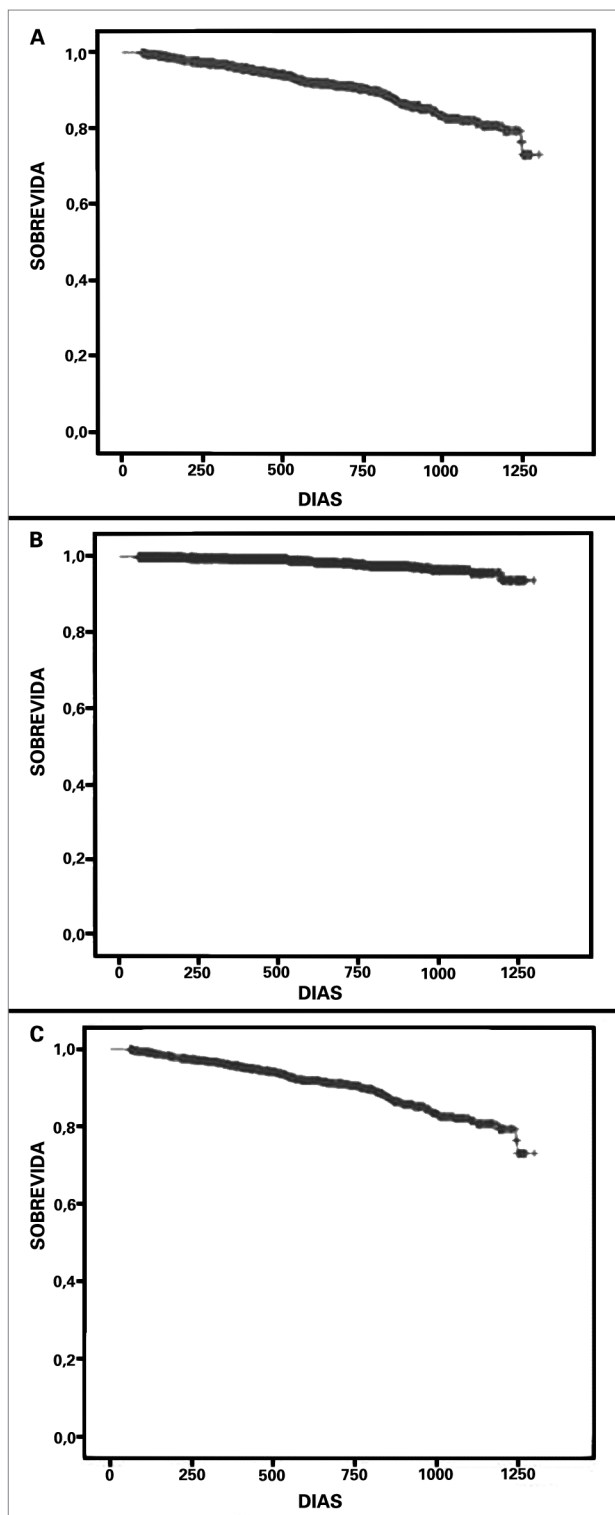
A questão central é o quanto estamos aplicando essas informações para melhorar a saúde desta população em nosso meio. Utilizando uma intervenção multidisciplinar, atuamos nos fatores de risco para DRC e analisamos os desfechos após 1,5 ano de seguimento médio de pacientes atendidos no interior do Estado de

São Paulo. Os indivíduos deste estudo eram, em geral, idosos hipertensos, diabéticos, a maioria com TFGe abaixo de 60 ml/min e apenas 36% estavam utilizando IECA ou BRA ao início do acompanhamento.

Sabe-se que presença de albuminúria é um dos principais fatores de risco para a progressão da DRC e doenças cardiovasculares. Sua redução se correlaciona com a estabilização da função renal.<sup>13,14</sup> O benefício de medicações inibidoras do sistema renina-angiotensina foi bem observado no estudo “*Ramipril Efficacy In Nephropathy*” (REIN Trial),<sup>15</sup> no qual pacientes com nefropatia crônica não diabética foram distribuídos para receber ramipril ou placebo mais outra terapia anti-hipertensiva. O estudo foi interrompido precocemente entre os pacientes excretando mais de três gramas de proteína por dia devido ao benefício significativo no grupo ramipril em reduzir a taxa de declínio da função renal (0,53 ml/min no grupo ramipril *versus* 0,88 mL/min por mês no grupo placebo). A redução da proteinúria independente da PA foi associada com uma diminuição adicional na taxa de declínio da TFG.<sup>16,17</sup>

Em nosso estudo, obtivemos aumento significativo do uso de IECA/BRA (de 36% para 90%), redução da proteinúria, e redução discreta da TFGe (2 ml/min). Nos pacientes com proteinúria inicial maior que 1 g por dia, a porcentagem de redução da proteinúria foi ainda maior (55%). No subgrupo de pacientes com glicemia > 126 mg/dl a proteinúria reduziu cerca de 40%. Nossa intervenção se mostrou eficaz também no controle da pressão arterial sistólica e diastólica. Pacientes com doença renal crônica e uma pressão arterial diastólica menor que 90 mmHg evoluem com melhor preservação da TFG que os pacientes hipertensos.<sup>10,18,19</sup> Resultados da pesquisa multicêntrica do MDRD sugerem que tanto a taxa de progressão e a eficácia da terapia anti-hipertensiva podem ser relacionados à excreção basal de proteínas que, por

**Figura 4.** Curvas de sobrevida: (A) Sobrevida de pacientes com DRC (n = 2.151). (B) Probabilidade cumulativa de não necessitar de Terapia Renal Substitutiva (n = 2.151). (C) Probabilidade cumulativa de sobrevida sem necessidade de TRS (n = 2.151).



sua vez, é um reflexo da severidade da injúria glomerular.<sup>20</sup> O estudo *Multiple Risk Factor Intervention Trial* reforça esta observação ao concluir que níveis pressóricos mais elevados eram um fator de risco independente para a progressão da DRC.<sup>21</sup>

A prevalência de DCV nos portadores de DRC, inclusive na fase pré-dialítica, é mais elevada (10 a 20 vezes) do que na população geral. Cerca de 90% dos pacientes com DRC apresentam hipertrofia ventricular esquerda e 35% doença cardíaca isquêmica. A DCV constitui a principal causa de morbidade e mortalidade e o risco de morte é muito maior do que o risco de, eventualmente, necessidade de diálise.<sup>22</sup> No *Atherosclerosis Risk in Communities Study*,<sup>23</sup> a presença de DRC estágio 3, 4 e 5 se associou a 30% de aumento no risco de DCV em relação ao estágio 1 e 2. No estudo *Kaiser Permanente of Northern California*,<sup>4</sup> 12,3% dos indivíduos com DRC apresentaram DCV durante o seguimento. Apesar do curto período observacional, apenas 5,7% de nossos pacientes apresentaram eventos cardiovasculares, mesmo pertencendo a maioria (80%) aos estágios 3, 4 e 5 da DRC.

Podemos especular que este resultado possa estar refletindo o melhor controle pressórico, glicêmico, a queda nos níveis da proteinúria e ao maior uso de IECA/BRA observado na quase totalidade dos pacientes. A melhora de parâmetros clínico-laboratoriais e a redução de eventos cardiovasculares que obtivemos com nossa intervenção multidisciplinar podem, provavelmente, explicar a menor taxa de hospitalização por 100 pacientes/ano quando comparada ao trabalho norte-americano de pacientes com DRC acompanhados na Califórnia sem uma intervenção controlada<sup>4</sup> (6,2% x 13,5%, 6,2% x 17,2%, 8,4% x 45,2%, 9,4% x 86,7% e 16,2% x 144,6% nos estágios 1 e 2, 3a, 3b, 4 e 5, respectivamente).

Não dispomos de dados da literatura brasileira para comparação, entretanto, o menor número de eventos cardiovasculares e da taxa de hospitalizações que obtivemos em pacientes com DRC mais avançada deve ter importante impacto na redução dos custos da assistência médica a esses pacientes. Em 2010, no Estado de São Paulo, foram efetuadas 2.333.179 internações pelo SUS. Com o objetivo de se fazer uma estimativa dos custos evitados com a intervenção multidisciplinar que utilizamos, comparamos a prevalência de hospitalizações de nosso estudo em relação ao estudo norte-americano feito na Califórnia,<sup>4</sup> no qual não houve uma intervenção específica durante o seguimento dos pacientes, e observamos que poderia haver uma redução de cerca de 580.000 internações por ano no estado de SP. Considerando-se como custo médio de cada internação para o SUS o valor de R\$ 1.160,00,<sup>24</sup> poderíamos atingir uma economia de

aproximadamente R\$ 670 milhões por ano com a implementação deste tipo de atendimento ambulatorio em todo o Estado de São Paulo.

Essas estimativas têm limitações decorrentes da falta de uma população nacional de pacientes com DRC para servir como controle e as diferenças entre características sociodemográficas e clínicas entre nossa população e a norte-americana, bem como não foram considerados os padrões de internação hospitalar daquele país. Entretanto, essas estimativas servem como exemplo do grande impacto econômico que a implementação dessa estratégia de prevenção de progressão da DRC com atendimento multidisciplinar pode ter.

A DRC coexiste com doenças graves como HAS, DM, DCV explicando, em parte, o maior risco de morte em relação aos indivíduos com função renal normal. Em uma revisão sistemática,<sup>25</sup> o risco relativo de óbito esteve acima de 1 em 93% dos estudos (variação entre 0,94 a 5,0) e aumentou exponencialmente à medida que diminuía a função renal. Observamos 156 óbitos durante o seguimento de 546 dias (7,3%) e risco de 2,9, 2,9, 3,6 e 6,8 para os estágios 3a, 3b, 4 e 5, respectivamente. Essas taxas devem levar em conta a média de idade dos pacientes de 62 anos, que cerca de 1/3 tinham nefropatia diabética e que 80% estavam no estágio 3, 4 e 5 da DRC.

Em um estudo longitudinal de cerca de 30.000 pacientes mais idosos,<sup>26</sup> a taxa de necessidade de TRS em pacientes no estágio 2, 3 ou 4 foi de 1,1%, 1,3%, e 19,9%, respectivamente; por comparação, a taxa de mortalidade foi de 19,5%, 24,3%, e 45,7%, respectivamente. Em outro estudo, com mais de 12.000 pacientes idosos com diabetes (48% com TFG < 60 ml/min),<sup>27</sup> seguidos por três anos, a taxa mortalidade foi de 6%, 10%, 20% e 30% para pacientes nos estágios 2, 3, 4 e 5, respectivamente. Em nosso estudo de 1,5 anos de seguimento, observamos menor taxa de mortalidade, sendo 5,2%, 7,8%, 11,5% e 21,6% para pacientes nos estágios 2, 3, 4 e 5, respectivamente. Nossa taxa de evolução para TRS também foi menor quando comparada à literatura internacional com 0,5% para pacientes com TFGe > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 0,5% para estágio 3a, 1,2% para estágio 3b; 4,6% para estágio 4 e 11,1% para estágio 5.

Em conclusão, nosso trabalho é o primeiro da literatura nacional que avaliou, prospectivamente, em um grande número de pacientes do sistema público de saúde, indicadores clínicos e eventos adversos em pacientes com DRC sob intervenção multidisciplinar.

O estudo mostrou a efetividade de uma intervenção multidisciplinar com metas de parâmetros clínicos e laboratoriais bem definidos no seguimento de pacientes com DRC. Esse tipo de intervenção pode ser aplicado em muitas outras regiões do país e espera-se que, de forma similar, promova melhor controle clínico e laboratorial dos pacientes com redução da progressão da DRC, da morbidade cardiovascular e da mortalidade desses pacientes. Em particular, essa melhora dos desfechos clínicos e a menor taxa de hospitalizações reverterá, também, numa redução dos custos econômicos no acompanhamento dos pacientes com DRC em nosso meio.

## AGRADECIMENTOS

Secretaria de Estado da Saúde do Governo de São Paulo;  
Sociedade Beneficente São Camilo;  
Sociedade Assistencial Bandeirantes;  
Dr. Luis Roberto Barradas Barata (*in memoriam*);  
Dra. Sandra Maria Carneiro Tutihashi;  
Dr. João Antonio Aidar Coelho.

À equipe multidisciplinar: enfermeiras Letícia Yumi Sakamoto, Maria de Fátima Pedrosa, nutricionista Monise Nardi Ávila, psicóloga Priscila Matos Romero, assistente social Elaine do Couto Binoto e aos auxiliares administrativos Jorge Alberto Vitor e Cibele Camargo Rodrigues.

Aos colaboradores (acadêmicos do 4º e 3º anos do Curso de Medicina da Universidade de Taubaté - SP): Gabriel de Almeida Ferreira, Daniela de Freitas Esgarbi, André Brunheroto, Daniela Valentini Fernandes, Otávio Augusto de Lara Leite, Marina Carvalho Bresler, Danielle Braidó Ortiz Ferreira, Juliana Grassi, Raquel Telles da Silva Vale, Ana Cláudia Marques Preto, Camila Simione Pinotti, Luma Princess Schneider, Rafael Ferreira Lutfi.

## REFERÊNCIAS

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-216.
2. Bethesda MD. U.S. Renal Data System. URSD Annual Data Report National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease 2010. Disponível em: [www.usrds.org](http://www.usrds.org)
3. Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Prevalence of CKD in the United States: a sensitivity analysis using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2009;53:218-28.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.



5. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DR. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise de 2010. *J Bras Nefrol* 2011;33:442-7.
6. Weir MR. Progressive renal and cardiovascular disease: optimal treatment strategies. *Kidney Int* 2002;62:1482-92.
7. The Remission Clinic Task Force; Clinical Research Center Aldo e Cele Daccó. The Remission Clinic approach to halt the progression of kidney disease. *J Nephrol* 2011;24:274-81.
8. Dosagem de creatinina sérica. Disponível em: [www.biofast.com.br](http://www.biofast.com.br) (acessado em 29/02/2012)
9. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* 2004;26:1-49.
10. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005;142:342-51.
11. Levin A, Lewis M, Mortiboy P, Faber S, Hare I, Porter EC, et al. Multidisciplinary predialysis programs: quantification and limitations of their impact on patient outcomes in two Canadian settings. *Am J Kidney Dis* 1997;29:533-40.
12. Zoja C, Corna D, Camozzi D, Cattaneo D, Rottoli D, Batani C, et al. How to fully protect the kidney in a severe model of progressive nephropathy: a multidrug approach. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2898-908.
13. Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:18-25.
14. Macconi D, Abbate M, Morigi M, Angioletti S, Mister M, Buelli S, et al. Permeable dysfunction of podocyte-podocyte contact upon angiotensin II unravels the molecular target for renoprotective intervention. *Am J Pathol* 2006;168:1073-85.
15. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998; 352:1252-3.
16. Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001;357:1601-8.
17. Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomized trial. *BMJ* 2006;332:1426.
18. Brazy PC, Fitzwilliam JF. Progressive renal disease: role of race and antihypertensive medications. *Kidney Int* 1990;37:1113-9.
19. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997;349:1857-63.
20. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877-84.
21. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997;277:1293-8.
22. Ammirati AL, Canziani MEF. Fatores de risco cardiovascular nos pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2009;31:43-8.
23. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:47-55.
24. Secretaria de Vigilância à Saúde, Ministério da Saúde. Sistemas de informações. <http://portal.saude.gov.br/portal/svs> (acessado em 20/02/2012).
25. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034-47.
26. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
27. Patel UD, Young EW, Ojo AO, Hayward RA. CKD progression and mortality among older patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2005;46:406-14.