

Encaminhamento tardio ao nefrologista e a associação com mortalidade em pacientes em hemodiálise

Late nephrologist referral and mortality association in dialytic patients

Autores

Henrique Diegoli¹

Marcelo Castro Gonçalves Silva¹

Diogo Spengler Barcelos Machado¹

Carlos Eduardo Rilling da Nova Cruz¹

¹ Universidade do Vale do Itajaí (Univali).

Data de submissão: 09/10/2013.

Data de aprovação: 17/05/2014.

Correspondência para:

Henrique Diegoli.
Universidade do Vale do Itajaí.
Avenida Atlântica, nº 2200,
partamento 302 Centro. Balneário
Camboriú, SC, Brasil.
CEP: 88330-015.
E-mail: henriquediogoli@hotmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20150006

RESUMO

Introdução: A doença renal crônica (DRC) caracteriza-se pela perda progressiva da função renal. Intervenções em estágios iniciais melhoram significativamente o prognóstico dos pacientes com DRC e vários estudos mostram que o encaminhamento precoce (EP) ao nefrologista reduz a taxa de mortalidade. **Objetivo:** Analisar o perfil dos pacientes em diálise e o tempo transcorrido entre a primeira consulta na unidade de diálise e o início do programa dialítico. **Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo com dois eixos de análise: perfil socioepidemiológico e clínico dos pacientes em hemodiálise e o tempo transcorrido entre a primeira consulta na unidade de diálise e o início do programa dialítico. Utilizaram-se métodos analíticos para comparar estes dados com o EP e com a mortalidade em 12 meses após o início da diálise. **Resultados:** Foram analisados 111 pacientes. A taxa de mortalidade dos pacientes encaminhados tardiamente e precocemente foi, respectivamente, de 47,8% e 20,5% (razão de risco [HR] = 2,38; intervalo de confiança [IC] = 1,06-5,36; $p = 0,035$). Os pacientes que iniciaram a diálise por cateter e fístula arteriovenosa (FAV) tiveram mortalidade, respectivamente, de 51,4% e 10,3% (HR = 4,61; IC = 1,54-13,75; $p = 0,006$). **Conclusão:** O tempo de encaminhamento foi predominantemente tardio. Foi demonstrado que o encaminhamento tardio (ET) esteve relacionado a maior mortalidade. Outros fatores associados a maior mortalidade foram a idade maior ou igual a 70 anos, presença de DM e uso de cateter ao início da diálise.

Palavras-chave: análise de sobrevivência; diálise; insuficiência renal crônica.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease is defined by the progressive loss of renal function. Interventions in early stages significantly improve the prognosis of patients with chronic kidney disease, reducing the mortality, and many studies show that early nephrologist referral reduces the mortality rate. **Objective:** To analyze the characteristics of the patients in dialysis and the time between the first consultation in the dialysis clinic and the beginning of the dialytic program. **Methods:** It was made a cohort retrospective study with two analysis axis: the social and epidemiological characteristics of the patients in hemodialysis and the time between the first consultation in the clinic and the beginning of the dialytic program. Analytical and descriptive methods were used to compare these data with the early referral and the mortality 12 months after the dialysis onset. **Results:** One hundred and one patients were analyzed. The mortality rate of the early and lately referred patients was 47.8% and 20.5%, respectively (HR = 2.38; IC = 1.06-5.36; $p = 0.035$). Concerning the patients which initiated the dialysis with catheter and arteriovenous fistula, the mortality was respectively 51.4% and 10.3% (HR = 4.61; IC = 1,54-13,75; $p = 0.006$). **Conclusion:** The referral timing was predominantly late. The late referral was associated with a greater mortality. Other variables associated with a greater mortality were age of 70 or more, presence of diabetes and the use of catheter by the dialysis onset.

Keywords: dialysis; renal insufficiency, chronic; survival analysis.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma enfermidade complexa, com significativo impacto na qualidade de vida, longevidade, uso de recursos médicos e gastos em saúde pública.¹ A prevalência de pacientes com DRC é de 16,8% na população dos Estados Unidos² e estima-se que no Brasil 5,09% dos indivíduos acima de 60 anos tenham DRC.³ Em seu estágio terminal, possui prevalência de 0,4% nos EUA,² enquanto no Brasil estima-se que 97.586 pacientes possuam doença renal crônica em tratamento dialítico.⁴

A Fundação Nacional do Rim dos EUA⁵ recomenda que todo paciente com taxa de filtração glomerular menor do que 60 ml/min/1,73 m² (DRC em estágio 3) ou proteinúria seja encaminhado ao nefrologista quando o clínico geral não puder realizar uma avaliação adequada ou tratamento recomendado.⁶ O Royal College de Londres⁷ e o Ministério da Saúde do Brasil⁸ recomendam que todo paciente com estágio 4 ou 5 (< 30 ml/min/1,73 m²) deve ser encaminhado ao nefrologista.

Apesar dos protocolos para o encaminhamento ao nefrologista e das modalidades terapêuticas existentes, a taxa de mortalidade dos pacientes dialíticos permanece elevada.⁹ Estudos recentes vêm demonstrando que um fator importante associado à mortalidade é o encaminhamento tardio (ET), definido por muitos estudos como sendo aquele que ocorre em menos de três meses do início da diálise.¹⁰⁻¹⁴ Tais estudos mostram que intervenções em estágios iniciais melhoram significativamente o prognóstico dos pacientes com DRC, reduzindo, a curto e a longo prazo, a taxa de mortalidade e o tempo de hospitalização, refletindo na melhora da qualidade de vida.^{1,5,6,10-14}

Frente à escassez de dados sobre este tema em nosso país e à importância que o tempo de encaminhamento pode desempenhar na taxa de mortalidade, o presente estudo avalia o tempo transcorrido entre a primeira consulta na unidade de diálise e o início do programa dialítico e descreve o perfil socioepidemiológico e clínico dos pacientes em estudo, avaliando o impacto destes na taxa de mortalidade 12 meses após o início do programa dialítico.

MÉTODO

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo com dois eixos de análise: perfil socioepidemiológico

e clínico dos pacientes em hemodiálise e o tempo transcorrido entre a primeira consulta na unidade de diálise e o início do programa dialítico.

Foram incluídos na pesquisa pacientes com doença renal crônica que iniciaram a diálise nos anos de 2008 a 2011. Os critérios de exclusão foram os pacientes que iniciaram a diálise antes de 2008, que já haviam realizado tratamento dialítico prévio em outro serviço, que já haviam sido submetidos a transplante renal, que realizaram diálise previamente e reiniciaram o programa entre 2008 e 2011 ou que apresentavam dados faltantes no prontuário eletrônico.

Para descrever o perfil socioepidemiológico dos pacientes, foram coletadas as seguintes informações: data de nascimento, data da primeira consulta na clínica, data do início da diálise na clínica, data do implante do primeiro cateter, data da confecção da primeira fístula arteriovenosa (FAV), gênero (feminino ou masculino), forma de atendimento (público ou particular), procedência (Itajaí ou outras cidades), doenças associadas (diabete melito [DM], hipertensão arterial sistêmica [HAS] ou outra doença, especificando-a) e ocorrência de óbito no período de um ano após o início do programa dialítico (registrando a data em que ocorreu). A diferença entre a data do início da diálise e a data da primeira consulta na clínica foi calculada em dias, sendo considerado como ET aquele paciente encaminhado em até 90 dias do início da diálise e EP aquele encaminhado em 90 dias ou mais. Os exames laboratoriais não foram analisados por não estarem padronizados nos prontuários.

O projeto foi submetido à avaliação e obteve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), CAAE: 07541412.5.0000.0120, em 5 de outubro de 2012. Os dados foram coletados na clínica de diálise referência para a região do Vale do Rio Itajaí no período de novembro de 2012 a fevereiro de 2013. Os dados foram obtidos com o uso do programa NephroSys 2.376®, sendo computados no programa Microsoft Excel 2007® e posteriormente tabulados para análise estatística, utilizando-se o programa Epi Info 3.5.4® para o cálculo de risco relativo (RR) de cada variável em relação ao EP, assim como a realização de curvas de Kaplan-Meier e regressão de Cox para a análise multivariada da razão de risco (HR) de mortalidade dos pacientes que foram a óbito em até um ano após

o início da diálise em relação aos que não foram a óbito. Foi considerado estatisticamente significativo o resultado com $p < 0,05$.

RESULTADOS

DESCRIÇÃO

Durante o período de 1º de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2011, 301 pacientes iniciaram a diálise na clínica de referência. Com base nos critérios de exclusão, foram retirados 190 pacientes: 134 (44,5%) por terem sido transferidos e 56 (18,6%) por dados incompletos no prontuário. Os restantes totalizaram uma amostra de 111 (36,9%) pacientes.

Os índices demográficos podem ser observados na Tabela 1. Destaca-se que a média de idade foi de 61 anos, sendo que 25,2% dos pacientes possuíam 70 anos ou mais, e que as doenças mais prevalentes foram hipertensão (75,7%) e diabetes melito (48,6%), sendo que 35,1% dos pacientes possuíam diabetes melito e hipertensão.

Considerando o encaminhamento, 39,6% foram realizados precocemente (antes de três meses do início da diálise) e 60,3% tardiamente (após três meses do início da diálise). A FAV foi o método utilizado para iniciar a diálise em 35,1% do total de pacientes. A taxa de mortalidade global em 1 ano após o início da diálise foi de 36,9%.

RELAÇÃO ENTRE O TEMPO DE ENCAMINHAMENTO E OS FATORES SOCIOEPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS

A Tabela 1 mostra as principais relações entre o tempo de encaminhamento e as variáveis socioepidemiológicas e clínicas. Observou-se que 44,4% dos pacientes diabéticos foram encaminhados precocemente, enquanto o mesmo ocorreu em 35,1% dos não diabéticos (RR = 1,27; $p = 0,31$). Com relação à idade, o EP ocorreu em 39,8% dos pacientes com menos de 70 anos e em 39,3% daqueles com 70 anos ou mais (RR = 1,01; $p = 0,96$). Tratando-se de FAV, 69,2% dos pacientes que iniciaram a diálise com FAV foram encaminhados precocemente, enquanto o mesmo ocorreu em 23,6% dos que a iniciaram com cateter (RR = 2,93; $p \leq 0,0001$).

TEMPO DE ENCAMINHAMENTO EM RELAÇÃO À TAXA DE MORTALIDADE

A mortalidade ocorreu em 47,8% dos pacientes encaminhados tardiamente e em 20,5% dos encaminhados precocemente (HR = 2,38; IC = 1,06-5,36; $p = 0,035$) (Gráfico 1).

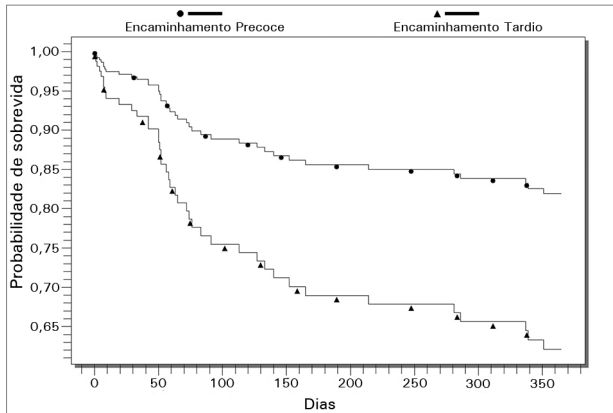
TABELA 1 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME FATORES SOCIOEPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS E RR DE EP PARA CADA VARIÁVEL

Variáveis	Amostra total	Percentual de EP	RR	p
Gênero			1,29	0,27
Mulheres	41 (36,9%)	46,3%		
Homens	70 (63,1%)	35,7%		
Idade			1,01	0,96
< 70 anos	83 (74,8%)	39,8%		
≥ 70 anos	28 (25,2%)	39,3%		
Forma de atendimento			1,42	0,27
Particular	13 (11,7%)	53,8%		
Público	98 (88,3%)	37,8%		
Procedência			1,5	0,13
Itajaí	74 (66,7%)	44,6%		
Outras cidades	37 (33,3%)	29,7%		
Diabetes melito			1,27	0,31
Diabéticos	54 (48,6%)	44,4%		
Não diabéticos	57 (51,3%)	35,1%		
Hipertensão			0,69	0,14
Hipertensos	84 (75,7%)	36,5%		
Não hipertensos	27 (24,3%)	51,9%		
Acesso vascular			2,93	< 0,0001
FAV	39 (35,1%)	69,2%		
Cateter	72 (64,8%)	23,6%		
Tempo de encaminhamento			-	-
Precoce	44 (39,6%)	-		
Tardio	67 (60,3%)	-		

RR: Risco relativo; EP: Encaminhamento precoce.

PERFIL SOCIOEPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO EM RELAÇÃO À TAXA DE MORTALIDADE

A correlação entre os fatores socioepidemiológicos e clínicos e a taxa de mortalidade pode ser visualizada

Gráfico 1. Curva de sobrevida conforme o tempo de encaminhamento.

na Tabela 2. Destaca-se que o óbito ocorreu em 60,7% dos pacientes com 70 anos ou mais e em 28,9% dos com menos de 70 anos (HR = 3,99; IC = 2,01-7,90; $p = 0,0001$). Entre os pacientes diabéticos, 44,4% foram a óbito, enquanto este ocorreu em 29,8% dos não diabéticos (HR = 2,70; IC = 1,36-5,36; $p = 0,004$). Entre os hipertensos, 39,3% foram a óbito, que ocorreu em 29,6% dos não hipertensos (HR = 0,88; $p = 0,77$).

Nos pacientes com uso de cateter ao início da diálise, o óbito ocorreu em 51,4%, enquanto o mesmo ocorreu em 10,3% dos que iniciaram diálise com FAV (HR = 4,61; IC = 1,54-13,75; $p = 0,006$) (Gráfico 2).

DISCUSSÃO

Após a análise de uma amostra de 111 pacientes, o presente estudo demonstrou que as variáveis mais frequentes nos pacientes estudados foram sexo masculino, idade inferior a 70 anos, atendidos pelo sistema público de saúde e provenientes de Itajaí. A principal doença associada foi a HAS, seguida pelo DM. A maioria dos pacientes foi encaminhada tardiamente, sendo o cateter o método mais frequentemente utilizado para iniciar a diálise, e a taxa de mortalidade geral elevada.

O estudo de Gonçalves *et al.*¹³ realizado na Universidade Federal de São Paulo, analisou uma amostra de 101 pacientes, utilizando como definição de EP aquele que iniciou a diálise em três meses ou mais da primeira consulta com o nefrologista. Os resultados mostraram que 58,4% foram encaminhados tardiamente e 71,3% do total de pacientes iniciaram a diálise com cateter, de maneira semelhante ao presente estudo.

Já nos demais estudos, dos quais nenhum era brasileiro, o EP foi mais frequente. Dentre aqueles que utilizaram como ponto de corte para ET ou EP três ou quatro meses, o ET variou entre 27 e 42%.^{10,12,14-18}

É importante ressaltar que a taxa de mortalidade geral no presente estudo foi de 36,9%. Estudos que mostraram idade média e prevalência de diabéticos semelhantes ao presente estudo e ET entre 34 e 42% apresentaram taxa de mortalidade geral entre 6 e 29%,^{15,16,18} o que sugere que o ET possa ser especialmente importante para determinar a taxa de mortalidade dos pacientes no presente estudo.

Ao analisar os fatores relacionados ao EP e ET, o presente estudo mostrou que o único fator que possui uma correlação estatisticamente significativa com o EP foi a presença de FAV ao início da diálise, que se correlacionou positivamente com este (RR = 2,93, $p \leq 0,00001$).

Vários estudos correlacionaram a FAV com o ET ou EP. Kim *et al.*¹⁵ encontraram que 43,7% dos EP iniciaram diálise com cateter, enquanto isto ocorreu em 52% dos ET ($p = 0,009$). No estudo de Lorenzo *et al.*,¹⁸ 73% dos encaminhados precocemente iniciaram diálise com FAV, enquanto isto foi feito em 30% dos ET.

Kazmi *et al.*,¹⁶ em um estudo mexicano, mostraram a correlação entre o atendimento privado e outras formas de atendimento (incluindo planos de saúde) com o tempo de encaminhamento. O atendimento privado foi relacionado a maior frequência de EP ($p < 0,0001$).

No estudo de Winkelmayr *et al.*¹⁹ foi mostrada a correlação entre maior idade e o ET (65-74 anos: *odds ratio* [OR] = 1,73, $p < 0,001$; > 85 anos OR = 2,66, $p < 0,001$). Também foi mostrada correlação entre o ET e a HAS e DM, sendo que estes tiveram maior probabilidade de serem encaminhados precocemente (OR = 0,47, $p < 0,001$ e OR = 0,82, $p = 0,02$, respectivamente).

No presente estudo, também foi analisada relação estatística entre as variáveis estudadas e a taxa de mortalidade em 12 meses após o início da diálise. As variáveis que estiveram correlacionadas com maior taxa de mortalidade e foram estatisticamente significativas foram a idade maior ou igual a 70 anos, presença de DM, uso de cateter ao início da diálise e ET.

No estudo de Jager *et al.*,¹⁷ o DM esteve relacionado a maior taxa de mortalidade em um ano (HR = 1,9, IC = 1,4-2,6). O mesmo ocorreu com os pacientes com 70 anos ou mais (HR = 2,6, IC = 2,0-3,5). Kim *et al.*,¹⁵ que analisaram a taxa de mortalidade em dois anos, também encontraram mortalidade maior entre os diabéticos (HR = 4,74, IC = 1,73-13,00, $p = 0,002$).

Quase todos os estudos revisados mostraram correlação estatisticamente significativa entre o

TABELA 2 CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS OBTIDAS E A TAXA DE MORTALIDADE

Variáveis	Taxa de mortalidade em um ano	HR	IC	p
Gênero		1,12	0,57-2,14	0,74
Mulheres	36,6%			
Homens	37,1%			
Idade		3,99	2,01-7,90	0,0001
≥ 70 anos	60,7%			
< 70 anos	28,9%			
Forma de atendimento		3,44	0,95-12,47	0,06
Público	38,8%			
Particular	23,1%			
Procedência		1,21	0,60-2,42	0,60
Itajaí	36,5%			
Outras cidades	37,8%			
Diabete melito		2,70	1,36-5,36	0,004
Diabéticos	44,4%			
Não diabéticos	29,8%			
Hipertensão		0,88	0,38-2,01	0,77
Hipertensos	39,3%			
Não hipertensos	29,6%			
Acesso venoso		4,61	1,54-13,75	0,006
Cateter	51,4%			
FAV	10,3%			
Encaminhamento		2,38	1,06-5,36	0,035
ET	47,8%			
EP	20,5%			

HR: Razão de risco; IC: Intervalo de confiança; FAV: Fistula arteriovenosa; ET: Encaminhamento tardio; EP: Encaminhamento precoce.

ET e o aumento de taxa de mortalidade. Como já mencionado, o ponto de corte para os artigos como definição entre o EP e ET foi diferente. Dentre os estudos que utilizaram como ponto de corte três ou quatro meses a HR variou entre 1,44 e 10,77 aos 12 meses de seguimento.^{10,13,16,17} Entre os que realizaram um seguimento de 2 anos, a HR se manteve nesta mesma variação.^{15,20}

Chan *et al.*,²¹ em meta-análise de 2007, avaliaram a correlação entre 20 estudos que incluíram mais de 12.000 pacientes. Entre os encaminhamentos precoces, em 12 meses após o início da diálise, a mortalidade ocorreu em 13 ± 4%, sendo que esta ocorreu em 29 ± 5% daqueles encaminhados tardiamente (RR 2,08, 95% CI 1,31-3,31 $p = 0,028$).

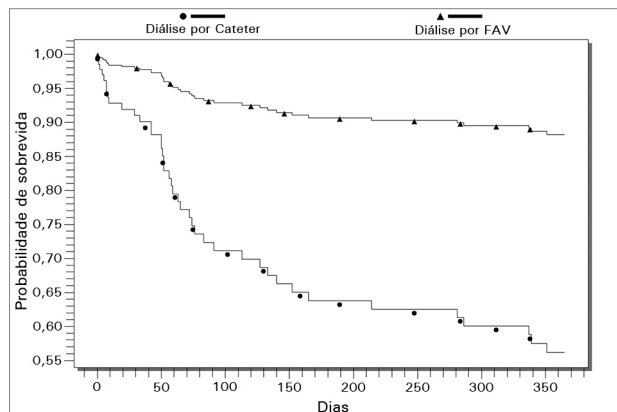
Em uma revisão sistemática, Smart & Titus¹ incluíram 27 estudos, com 17.646 pacientes. Os encaminhados precocemente apresentaram taxa de

mortalidade menor, observada já aos três meses após o início da diálise (OR = 0,51, IC = 0,44-0,59), que persistiu em cinco anos (OR = 0,45, IC = 0,38-0,53), ambos com $p < 0,00001$.

CONCLUSÕES

No presente estudo, o tempo de encaminhamento foi predominantemente tardio. Foi demonstrado que o EP esteve relacionado a uma taxa de mortalidade menor em 12 meses após o início da diálise, o que é consistente com a literatura. Fatores associados a maior taxa de mortalidade foram a idade maior ou igual a 70 anos, presença de DM e uso de cateter ao início da diálise. A única variável com correlação estatística com o EP foi a presença de FAV ao início da diálise. A correlação destes indicadores com outros fatores, como parâmetros laboratoriais e comorbidades, pode em um futuro estudo trazer outras observações relevantes.

Gráfico 2. Curva de sobrevivência conforme o acesso vascular. FAV: Fístula arteriovenosa.



Estes dados mostram que a atual condição dos pacientes encaminhados para a diálise é muito abaixo da ideal nos pacientes estudados, e que variáveis modificáveis como o ET e a confecção da FAV são muito importantes para melhorar o prognóstico destes.

AGRADECIMENTOS

Pelo acolhimento e carinho, agradecemos aos funcionários da clínica onde o trabalho foi realizado, em especial ao Dr. Mauro Cesar de Azevedo Machado.

REFERÊNCIAS

- Smart NA, Titus TT. Outcomes of early versus late nephrology referral in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Med* 2011;124:1073-80e2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.04.026>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors-United States, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:161-5. PMID: 17332726
- Passos VM, Barreto SM, Lima-Costa MF; Bambuí Health and Ageing Study (BHAS) Group. Detection of renal dysfunction based on serum creatinine levels in a Brazilian community: the Bambuí Health and Ageing Study. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:393-401.
- Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR. Relatório do censo brasileiro de diálise crônica 2012. *J Bras Nefrol* 2014;36:48-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140009>
- National Kidney Foundation; K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
- Sprangers B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Late referral of patients with chronic kidney disease: no time to waste. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1487-94. PMID: 17120405 DOI: <http://dx.doi.org/10.4065/81.11.1487>
- Royal College of General Practitioners, Joint Specialty Committee on Renal Medicine of The Royal College of Physicians, The Renal Association. Identification, management and referral of adults with chronic kidney disease: Guidelines for general physicians and general practitioners. Concise guidance to good practice. London: RCP; 2006.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Cadernos de atenção básica: prevenção clínica de doença cardiovascular, cerebrovascular e renal crônica. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
- Hoffmann M, Binaut R, Maisonneuve N, Bacri JL, Fleury D, Vanhille P, et al. Suivi néphrologique et niveau de prise en charge des patients en insuffisance rénale terminale. *Nephrol Ther* 2006;2:15-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nephro.2005.08.004>
- Winkelmayer WC, Owen WF Jr, Levin R, Avorn J. A propensity analysis of late versus early nephrologist referral and mortality on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:486-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000046047.66958.C3>
- Dogan E, Erkoç R, Sayarlioglu H, Durmus A, Topal C. Effects of late referral to a nephrologist in patients with chronic renal failure. *Nephrology (Carlton)* 2005;10:516-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1797.2005.00433.x>
- Ellis PA, Reddy V, Bari N, Cairns HS. Late referral of end-stage renal failure. *QJM* 1998;91:727-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/91.11.727>
- Gonçalves EA, Andreoli MC, Watanabe R, Freitas MC, Pedrosa AC, Manfredi SR, et al. Effect of temporary catheter and late referral on hospitalization and mortality during the first year of hemodialysis treatment. *Artif Organs* 2004;28:1043-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.2004.00016.x>
- Göransson LG, Bergrem H. Consequences of late referral of patients with end-stage renal disease. *J Intern Med* 2001;250:154-9. PMID: 11489065 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00869.x>
- Kim do H, Kim M, Kim H, Kim YL, Kang SW, Yang CW, et al. Early referral to a nephrologist improved patient survival: prospective cohort study for end-stage renal disease in Korea. *PLoS One* 2013;8:e55323. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0055323>
- Kazmi WH, Obrador GT, Khan SS, Pereira BJ, Kausz AT. Late nephrology referral and mortality among patients with end-stage renal disease: a propensity score analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1808-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg573>
- de Jager DJ, Voormolen N, Krediet RT, Dekker FW, Boeschoten EW, Grootendorst DC; NECOSAD Study Group. Association between time of referral and survival in the first year of dialysis in diabetics and the elderly. *Nephrol Dial Transpl* 2003;26:652-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq438>
- Lorenzo V, Martn M, Rufino M, Hernández D, Torres A, Ayus JC. Predialysis nephrologic care and a functioning arteriovenous fistula at entry are associated with better survival in incident hemodialysis patients: an observational cohort study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:999-1007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2004.02.012>
- Winkelmayer WC, Glynn RJ, Levin R, Owen WF Jr, Avorn J. Determinants of delayed nephrologist referral in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1178-84. PMID: 11728948 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2001.29207>
- Stack AG. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2003;41:310-8. PMID: 12552491 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2003.50038>
- Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, Lu N, Trivedi H. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:1063-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.04.024>