

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Análise de Efetividade de Programa de Adiamento da Doença Renal Crônica e Propostas para Aumentar a Efetividade do Programa na Fase de Difusão Secundária no Sistema Único de Saúde”

por

Cíntia Faíçal Parenti

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre
Modalidade Profissional em Saúde Pública.*

Orientadora: Prof.ª Dr.ª Leticia Krauss Silva

Rio de Janeiro, julho de 2009.

Esta dissertação, intitulada

“Análise de Efetividade de Programa de Adiamento da Doença Renal Crônica e Propostas para Aumentar a Efetividade do Programa na Fase de Difusão Secundária no Sistema Único de Saúde”

apresentada por

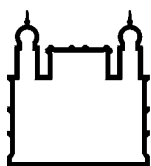
Cíntia Faiçal Parenti

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Mariane Branco Alves

Prof.^a Dr.^a Marília Sá Carvalho

Prof.^a Dr.^a Leticia Krauss Silva - Orientadora



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

AUTORIZAÇÃO

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores.

Rio de Janeiro, 10 de julho de 2009.

Cíntia Faiçal Parenti

CG/Fa

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

P228 Parenti, Cíntia Façal
Análise de efetividade de Programa de Adiamento da Doença Renal Crônica e propostas para aumentar a efetividade do programa na fase de difusão secundária no Sistema Único de Saúde. / Cíntia Façal Parenti. Rio de Janeiro: s.n., 2009.
193 f., tab.

Orientador: Silva, Leticia Krauss
Dissertação (mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2009

. 1 Insuficiência Renal Crônica. 2. Avanço da Doença.
3. Bloqueadores do Receptor Tipo I de Angiotensina II. 4. Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases. 5. Efetividade. 6. Sistema Único de Saúde. I. Título.

CDD - 22.ed. – 616.61

Dedico este trabalho a meus pais
que foram os responsáveis pela
minha formação e que sempre
despertaram em mim a vontade
de conhecer e entender o mundo.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi resultado de meu esforço e dedicação e da colaboração de diversas pessoas que não poderiam deixar de ser citadas aqui.

A Deus, pela presença em toda minha vida e pela possibilidade de acreditar que a vida não termina aqui.

À minha família, meu pai, minha mãe, minhas irmãs, Tia Fernanda, meus sobrinhos queridos, pessoas tão importantes na minha vida e que sempre me apoiaram na minha vida acadêmica.

Ao Henrique, pela paciência, compreensão e carinho.

À minha orientadora Prof.^a Letícia Krauss Silva, que acompanhou todos os passos dessa trajetória, estimulando reflexões mais aprofundadas que possibilitaram a conclusão desse trabalho.

À Karla, pela companhia, amizade, trabalho conjunto e pela bela surpresa de conhecer uma pessoa especial.

Aos meus colegas de mestrado Ávila, Corah, Cleonice, Cristina, Heder, Juliana, Marcelo, Maria de Lourdes, Dolores, Marisa, Misani, Ricardo, Silmara, Sheyla, Suzana, Vânia e Vinícius, que foram imprescindíveis nesses dois anos. Adorei conhecê-los!

À Prof. Virgínia Alonso Hortale, pela paciência, equilíbrio e disponibilidade.

A Mariane Branco Alves, pela ajuda, disponibilidade e enriquecedora colaboração no manuseio dos bancos de dados.

A Camila Belo Tavares Ferreira, pela colaboração na busca bibliográfica, fundamental para o sucesso desse trabalho.

À Dra. Beatriz Leimann, pela qualidade do trabalho desenvolvido no Hospital Souza Aguiar, sua disponibilidade e colaboração.

Ao Dr. Hayner Felipe da Silva, pelas informações prestadas a respeito da Assistência Farmacêutica.

À Renata, Jussara e Wellington, pela imensa colaboração e apoio.

E principalmente aos pacientes portadores de Doença Renal Crônica, que lutam pelo direito a uma vida com qualidade e são o motivo dessa dissertação.

"Se podes olhar, vê. Se podes ver, repara".

José Saramago, em "Ensaio Sobre A Cegueira"

RESUMO

Por muitos anos, a atenção de gestores e profissionais de saúde esteve voltada apenas para a fase final da Doença Renal Crônica – DRC, que implica em terapias de substituição renal, como a hemodiálise. No entanto, nos últimos anos, as sociedades científicas e gestores têm se preocupado com o manejo do paciente renal crônico nos primeiros estágios, objetivando retardar a progressão da doença.

O objetivo do estudo foi propor procedimentos críticos para a atenção, regulação e gerência de um programa de adiamento da doença renal crônica associada à hipertensão arterial sistêmica - HAS - e à diabetes mellitus - DM, a ser difundido no SUS, a partir da análise de efetividade de alternativas de programas de adiamento da fase final da DRC.

A análise de efetividade foi baseada principalmente a) na análise da evidência produzida por estudos bem desenhados sobre a eficácia e efetividade de procedimentos gerais e selecionados de adiamento, b) na análise da efetividade de programa de adiamento, fase de difusão inicial, em andamento no SUS (UERJ) c) em estimativas da sobrevivência de adultos no Brasil e d) em estudos sobre a letalidade de serviços de hemodiálise, inclusive, de emergência. Foram comparadas 5 alternativas para pacientes com DM: a) tratamento tradicional, prevalente no SUS b) programa de difusão inicial do Adiamento da DRC da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ” (adiamento 1), c) programa de adiamento + estatina (sem ARA II) (adiamento 2), d) programa de adiamento + antagonista de receptor de angiotensina II – ARA II (sem estatina) (adiamento 3) e e) programa de adiamento + estatina + ARA II (adiamento 4). Para pacientes com HA foram comparadas as alternativas: a) Programa de difusão inicial experimental de adiamento da UERJ e b) Programa de adiamento simplificado (sem uso de ARA II).

Os resultados para diabéticos mostram que, entre os grupos tradicional e adiamento 1 (UERJ), houve um acréscimo de 5,18 anos (da fase 3 até a diálise inicial), decorrente da utilização das intervenções de adiamento. Entre os grupos adiamento 1 e adiamento 4, estimamos um acréscimo de 15,5 anos, ou seja, uma maior da efetividade do programa, decorrente particularmente de maior aderência. O impacto da inserção do ARAII foi observado pela comparação entre os grupos adiamento 2 e adiamento 4, com um acréscimo de 12,9 anos. Em relação ao impacto do uso das estatinas, comparamos os resultados nos grupos adiamento 3 e adiamento 4, obtendo um acréscimo de 0,64

anos. Para pacientes hipertensos, a comparação mostrou um acréscimo de 3,06 anos com o Programa de Adiamento da UERJ.

A análise de efetividade apresentada no presente estudo mostra superioridade dos programas de adiamento da DRC em comparação à atenção tradicional prevalente no SUS, em portadores de DM e HA, e o impacto positivo da incorporação do ARA II e da estatina no programa. Indica a importância para o SUS da adequação da assistência prestada aos pacientes portadores de DRC em seus estágios iniciais, por meio da difusão secundária de um programa de Adiamento da Progressão da Doença Renal Crônica, e apresenta propostas para a sua operacionalização.

Palavras-chave: insuficiência renal crônica, avanço da doença, bloqueadores do receptor tipo I de angiotensina II, inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutases, avaliação da efetividade.

ABSTRACT

For many years, the attention of health care managers and professionals was turned just to the End Stage of Chronic Renal Disease – ESRD. However, more recently, medical societies and health care managers are broadening their focus to include the management of Chronic Renal Disease (CRD) at its initial stages, aiming to delay its progression.

The objective of the present study was to estimate the effectiveness and to propose critical procedures for the care, regulation and management of a program to delay end stage of CRD associated with hypertension and diabetes, to be diffused in the Brazilian Health System. The estimates of effectiveness were based on local and international studies that have produced evidence related to the efficacy and effectiveness of postponement procedures, including survival estimates and hemodialysis lethality figures.

This study assessed and compared the effectiveness of 5 alternative programs for patients with diabetes-related CRD: a) Traditional treatment, prevalent in the Brazilian system b) the State University of Rio de Janeiro (UERJ) CRD Postponement Program (postponement program 1), c) Basic Postponement Program + statins (without ARA II) (postponement program 2), d) Basic Postponement Program + antagonist receptor of angiotensin II – ARA II (without statins) (postponement program 3) and e) Basic Postponement Program + statin + ARA II (postponement program 4). For patients with hypertension-related CRD, 2 alternatives were compared: a) the State University of Rio de Janeiro (UERJ) CRD Postponement Program and b) a simplified Postponement Program (without ARA II).

The study results for patients with diabetes, between the traditional and postponement 1 groups, showed an increase of 5.18 lived years (from stage 3 to initial dialysis), due to the use of postponement procedures. Between the postponement groups 1 and 4, we estimated additional 15.5 years, an increase of effectiveness mostly due to a higher rate of adherence to the program. The impact of the insertion of ARA II was obtained by the comparison between the postponement groups 2 and 4, with an increase of 12.9 years. Regarding the impact of statins, the difference between postponement alternatives 3 and 4 was an increase of 0.64 years. For patients with hypertension-related CRD, the UERJ Postponement Program showed an increase of 3.06 years in comparison with traditional care.

The effectiveness analysis presented in this study showed a superiority of postponement programs of CRD when compared with traditional care in Brazil, and a positive impact of adding ARA II and estatins to the program. This study points to the improvement of the adequacy of hypertension and diabetes-related CRD care in the Brazilian Health System through the secondary diffusion of a Postponement Program of CRD and presents general guidelines to operationalize such program.

Key words: Chronic Renal Insufficiency, Disease Progression, Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers, Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors, Evaluation of the Effectiveness of Interventions.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS	15
SIGLAS UTILIZADAS	18
CAPÍTULO 1 – JUSTIFICATIVA/APRESENTAÇÃO E INTRODUÇÃO	20
1.1 - Conhecimentos das ciências básicas relacionados à Doença Renal Crônica ...	23
1.2 – Dados relativos à prevalência	29
1.3 – História natural	33
1.4 – Estágios da DRC x Tecnologias de promoção, prevenção e tratamento	36
1.4.1 - Prevenção secundária	37
1.4.2 - Tratamento da DRC fase final	39
CAPÍTULO 2 – OBJETIVOS	41
2.1 – Objetivo geral	41
2.2 - Objetivos específicos	42
CAPÍTULO 3 – METODOLOGIA	43
3.1 – Modelo subjacente à análise de decisão	43
3.1.1 – Seleção de procedimentos	47
3.1 – Diretrizes nacionais e internacionais e evidências científicas relacionadas aos procedimentos de adiamento da progressão da DRC associada à HA e à DM utilizadas para apoiar as diretrizes	48
3.1.1 – Diagnóstico precoce	49
3.1.2 – Controle rigoroso da pressão arterial	53
3.1.3 – Controle rigoroso da glicemia	57
3.1.4 – Orientação dietética (restrição protéica)	59
3.1.5 – Tratamento da dislipidemia	60
3.1.6 – Tratamento da anemia	62
3.1.7 – Interrupção do tabagismo	62
3.1.8 – Indicação de Terapia Renal Substitutiva	63
3.3 - Fatores de risco e fatores prognósticos relacionados com a progressão da	

DRC e outros desfechos relevantes	65
3.4 – Seleção de procedimentos de adiamento da DRC para análise no presente estudo	73
3.4.1 – Identificação de procedimentos com evidência e eficácia relevantes	73
3.4.2 – Seleção de procedimentos para análise no presente estudo	74
3.5 – Análise e seleção de estudos a serem utilizados na análise de eficácia e efetividade	76
3.5.1 – Ensaio clínico sobre IECA na nefropatia diabética	76
3.5.2 – Ensaio clínico sobre IECA x ARAII na nefropatia diabética	83
3.5.3 – Ensaio clínico sobre IECA + ARAII na nefropatia diabética	88
3.5.4 – Meta-análise sobre estatina na nefropatia diabética	96
3.5.5 – Ensaio clínico sobre adiamento da DRC na nefrosclerose hipertensiva	100
3.5.6 – Estudos utilizados para estimativa de óbitos nos primeiros seis meses de diálise	104
3.6 – Alternativas a serem comparadas e protocolo da análise de decisão.....	110
3.7 – Elaboração e cálculos para análise de efetividade.....	115
3.7.1 – Nefropatia diabética	115
3.7.2 – Nefrosclerose hipertensiva	120
3.8 – Análise do banco de dados da UERJ	122
3.8.1 – Nefropatia diabética	122
3.8.2 – Nefrosclerose hipertensiva	123
 CAPÍTULO 4 – RESULTADOS	 125
4.1 – Nefropatia diabética	125
4.1.1 – Período pré-dialítico	125
4.1.2 – Período dialítico (6 meses iniciais)	136
4.1.3 – Consolidação dos períodos pré-dialítico e dialítico	139
4.1.4 – Análise de sensibilidade	140
4.2 – Nefrosclerose hipertensiva	148
4.2.1 – Período pré-dialítico	148
4.2.2 – Período dialítico (6 meses iniciais)	150
4.2.3 – Consolidação dos períodos pré-dialítico e dialítico	153

CAPÍTULO 5 – DISCUSSÃO	154
CAPÍTULO 6 – CONCLUSÃO	162
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	164
ANEXOS	175
Anexo 1 – Definições sobre a Doença Renal Crônica	175
Anexo 2 - Definições sobre nível de evidência científica utilizadas pela Sociedade Brasileira de Nefrologia e pela “ <i>National Kidney Foundation</i> ”	176
Anexo 3 – Grade da meta-análise de KUNZ et. al. (2008)	178
Anexo 4 – Grade do ensaio de SENGUL et. al. (2006)	183
Anexo 5 – Grade da meta-análise de STRIPPOLI et. al. (2008)	188

ÍNDICE DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

Tabelas:

Tabela 1 – Pacientes cadastrados no Hiperdia – Brasil – até dezembro de 2008	31
Tabela 2 - Frequência de comorbidades dos pacientes cadastrados no Hiperdia – Brasil – até dezembro de 2008	32
Tabela 3 – Estágios da Doença Renal Crônica	33
Tabela 4 - Definições de Proteinúria e Albuminúria	34
Tabela 5 - Definição e estágios da Doença Renal Crônica	53
Tabela 6 – Descrição de termos preliminares, termos MESH e termos livres da pesquisa bibliográfica de estudos sobre fatores de risco e fatores prognósticos	66
Tabela 7 – Descrição dos “queries” com termos buscados com operadores booleanos associados e resultados obtidos para estudos sobre fatores de risco e fatores prognósticos	67
Tabela 8 – Descrição dos “queries” com termos buscados com operadores booleanos associados e resultados obtidos para ensaios clínicos sobre IECA .	79
Tabela 9 – Descrição dos “queries” com termos buscados com operadores booleanos associados e resultados obtidos para ensaios clínicos sobre IECA x ARA II	84
Tabela 10 – Descrição de termos preliminares, termos MESH e termos livres da pesquisa bibliográfica de meta-análises sobre IECA + ARA II	91
Tabela 11 – Descrição dos “queries” com termos buscados com operadores booleanos associados e resultados obtidos para meta-análises sobre IECA + ARA II	92
Tabela 12 – Descrição dos “queries” com termos buscados com operadores booleanos associados e resultados obtidos para meta-análises sobre estatinas	96
Tabela 13 – Descrição dos “queries” com termos buscados com operadores booleanos associados e resultados obtidos para ensaios clínicos sobre nefrosclerose hipertensiva	100
Tabela 14 – Evolução dos pacientes diabéticos acompanhados no Programa de Adiamento da DRC da UERJ	122
Tabela 15 – Evolução dos pacientes hipertensos acompanhados no Programa de Adiamento da DRC da UERJ	124

Tabela 16 – Óbitos estimados para o grupo de tratamento tradicional (nefropatia diabética)	126
Tabela 17 – Óbitos estimados para grupo adiamento 1 – UERJ (nefropatia diabética)	128
Tabela 18 – Óbitos estimados para o grupo adiamento 2 (nefropatia diabética)	130
Tabela 19 – Óbitos estimados para o grupo adiamento 3 (nefropatia diabética)..	132
Tabela 20 – Óbitos estimados para o grupo adiamento 4 (nefropatia diabética)	135
Tabela 21 – Comparação entre os anos de vida ganhos para um grupo hipotético de 1.000 pacientes, nos diversos braços da análise de efetividade (nefropatia diabética)	139
Tabela 22 – Variações nas taxas de declínio do RFG propostas para a análise de sensibilidade (nefropatia diabética)	140
Tabela 23 – Óbitos estimados para o grupo adiamento 2 (análise de sensibilidade)	141
Tabela 24 – Óbitos estimados para o grupo adiamento 3 (análise de sensibilidade)	142
Tabela 25 – Óbitos estimados para o grupo adiamento 4 (análise de sensibilidade)	144
Tabela 26 - Resultados da análise de sensibilidade, mostrando a comparação entre o número de anos vividos desde N3 até 6 meses após início da diálise, para um grupo hipotético de 1.000 pacientes, nos diversos braços da análise de efetividade (nefropatia diabética)	147
Tabela 27 – Óbitos estimados para o grupo adiamento 1 – UERJ (nefrosclerose hipertensiva)	149
Tabela 28 – Óbitos estimados para o grupo adiamento 2 (nefrosclerose hipertensiva)	151
Tabela 29 – Comparação entre o número de anos vividos desde N3 até 6 meses após início da diálise, para um grupo hipotético de 1.000 pacientes, nos diversos braços da análise de efetividade (nefrosclerose hipertensiva).....	153
Tabela 30 – Classificação dos níveis de evidência científica e dos graus de recomendação das publicações citadas pela Sociedade Brasileira de Nefrologia	176
Tabela 31 – Classificação dos graus de recomendação dos procedimentos indicados pela “ <i>National Kidney Foundation</i> ”	177

Quadros:

Quadro 1 – Equações para estimar o RFG	38
Quadro 2 – Indicações inequívocas para o início da terapia dialítica, segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (2004)	64
Quadro 3 - Resumo dos padrões utilizados para estimativas de taxa de declínio do RFG e taxa de óbitos retirados dos ensaios clínicos e meta-análises analisadas	109
Quadro 4 – Definição de Doença Renal Crônica	175

Figuras:

Figura 1 - Modelo para os estágios de progressão da DRC e as intervenções terapêuticas	37
Figura 2 – Esquema dos Estágios da Doença Renal Crônica versus as Tecnologias de Screening e Intervenção	43
Figura 3 - Esquema hipotético da evolução clínica a ser compreendida pelo presente estudo de populações de doentes com doença renal crônica submetidos a determinado programas de adiamento da DRC	44
Figura 4 - Esquema hipotético da evolução clínica a ser compreendida pelo presente estudo de populações de doentes com doença renal crônica submetidas a distintos programas de adiamento da DRC	45
Figura 5 - Esboço de árvore de decisão para comparação de programas de atenção à DRC	47
Figura 6 – Taxas anuais de transição entre os estágios de nefropatia e para óbito por qualquer causa	71
Figura 7 – Esquema hipotético da evolução clínica a ser compreendida pelo presente estudo de populações de doentes com nefropatia diabética submetidas a diferentes programas de adiamento da DRC	116
Figura 8 - Esboço de árvore de decisão para comparação de programas de atenção à DRC (nefropatia diabética) na fase pré-dialítica	117
Figura 9 – Esquema hipotético da evolução clínica a ser compreendida pelo presente estudo de populações de doentes com nefrosclerose hipertensiva submetidas a diferentes programas de adiamento da DRC	120
Figura 10 - Esboço de árvore de decisão para comparação de programas de atenção à DRC (nefrosclerose hipertensiva) na fase pré-dialítica	121

SIGLAS UTILIZADAS

ADRC – Adiamento da doença renal crônica

A II – Angiotensina II

apoE - Apolipoproteína E

ARA II - Antagonista do receptor da angiotensina II

BMP-7 - Proteína morfogênica óssea-7

CRD – “Chronic renal disease”

DCCT - “The Diabetes Control and Complications Trial Research Group”

DCV – Doença cardiovascular

DM - Diabetes mellitus

DNA - Ácido desoxirribonucléico

DP – Diálise peritoneal

DRC – Doença renal crônica

DREF - Doença renal em estágio final

ECA – Enzima conversora de angiotensina

eNOS - óxido nítrico endotelial sintetase

ESRD - End Stage Renal Disease

FGF – Fator de crescimento hepático

HA – Hipertensão arterial sistêmica

HD – Hemodiálise

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HLA – Antígenos leucocitários humanos

HO-1 - Molécula heme oxigenase -1

IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

ICC - Insuficiência cardíaca congestiva

IECA – Inibidor da enzima conversora de angiotensina

IFN- γ - Interferon γ

IL-1 – Interleucina 1

IL-2 – Interleucina 2

IL-6 – Interleucina 6

iNOS – Forma induzível da enzima NO sintase

IRA - Insuficiência renal aguda

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

MDRD – “Modification of Diet in Renal Disease“

MPO - Mieloperoxidase

mRNA – RNA mensageiro

Na⁺ - Sódio

NKF – “National Kidney Foundation”

NO – Óxido nítrico

ONGs - Organizações Não Governamentais

PA – Pressão arterial

PADRC – Programa de Adiamento da Progressão da Doença Renal Crônica

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

PCR – Proteína C Reativa

PDGF – Fator de crescimento derivado de plaquetas

PG - Prostaglandina

PPAR- γ - Receptor ativado por proliferadores de peroxisoma gama

PRLR - Receptor de prolactina

RAC - Razão albumina / creatinina urinária

RENAAL – Estudo “Reduction of Endpoints in NIDDM (non–insulin-dependent diabetes mellitus) With the Angiotensin II Antagonist Losartan”

RFG - Ritmo de filtração glomerular

RNA – Ácido ribonucléico

RR – Risco relativo

SAS/MS - Secretaria de Assistência à Saúde / Ministério da Saúde

SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia

SRA - Sistema renina antiangiotensina

TNF- α – Fator de necrose tumoral α

TGF- β – Fator de crescimento transformador β

TRS - Terapia renal substitutiva

TxA2 – Tromboxano A2

SUS – Sistema Único de Saúde

UKPDS - “UK Prospective Diabetes Study”

CAPÍTULO 1 – JUSTIFICATIVA/APRESENTAÇÃO E INTRODUÇÃO

JUSTIFICATIVA

Por muitos anos, a atenção de gestores e profissionais de saúde esteve voltada apenas para a fase final da doença renal crônica - DRC, com desenvolvimento de protocolos de manejo para pacientes em diálise e submetidos a transplante renal. No entanto, nos últimos anos, as sociedades científicas e gestores têm se preocupado cada vez mais com o diagnóstico precoce da doença e com o manejo do paciente renal crônico nos primeiros estágios, objetivando retardar a progressão da doença (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002).

Com base em diretrizes nacionais e internacionais, como as da Sociedade Brasileira de Nefrologia - SBN e da *National Kidney Foundation* - NKF, algumas instituições brasileiras iniciaram, na década passada, de forma independente, programas de adiamento da DRC, voltados para pacientes em fase pré-dialítica, a exemplo da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), o que pode ser considerado como a fase de difusão primária desses programas no país. Eles oferecem aos pacientes cadastrados acesso a vários procedimentos de adiamento, como anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora da angiotensina - IECA e antagonistas de receptores de angiotensina II - ARA II, controle rigoroso da glicemia com hipoglicemiantes orais e insulina, uso de hipolipemiantes, orientação nutricional, manejo da anemia e apoio de equipe multiprofissional, dentre outros. Vários estudos já analisaram a eficácia de tais procedimentos, no entanto, são escassos aqueles que avaliam a efetividade dos programas.

Por outro lado, a maior parte dos pacientes hipertensos e diabéticos com DRC em fase pré-dialítica no Brasil é assistida na atenção básica do Sistema Único de Saúde - SUS, sendo que uma parcela se encontra cadastrada no Sistema Hiperdia. Esses pacientes têm acesso a uma parte limitada dos procedimentos de adiamento, já que, por exemplo, algumas das medicações indicadas não são geralmente oferecidas nas unidades básicas de saúde, como ARA II e estatinas. Além disso, procedimentos indicados especificamente na DRC, como a prescrição e orientação sobre dieta hipoprotéica, também não são oferecidos. Para um estudo preliminar sobre a difusão

secundária de um programa de adiamento, torna-se necessário, entre outros aspectos, avaliar a relação de custo-efetividade de tais medicamentos, considerando a realidade do SUS.

Assim, esse projeto propõe uma análise comparativa de efetividade entre as possíveis formas de atenção aos pacientes com DRC associada à diabetes mellitus - DM e à hipertensão arterial sistêmica - HA em fase pré-dialítica, considerando alternativas ao tratamento tradicional (similar ao oferecido pelo Programa Hiperdia, que inclui o tratamento das doenças de base DM e HA, porém sem intervenções específicas de adiamento), as quais diferem entre si pela inclusão ou não de hipolipemiantes e do anti-hipertensivo ARA II:

- Adiamento 1- programa de adiamento atualmente aplicado no Brasil em alguns centros universitários (utilizando como modelo o Programa de Adiamento da DRC da UERJ - difusão primária). Inclui controle rigoroso da pressão arterial e glicemia, orientação nutricional com restrição protéica, manejo da anemia e de distúrbios hidroeletrólíticos, acompanhamento por equipe multiprofissional (incluindo psicólogo, nutricionista, nefrologista, etc), uso de IECA, ARA II e estatinas, bem como tratamento de complicações da DRC. Acredita-se que a adesão nesse grupo seja inferior à encontrada em ensaios clínicos sobre adiamento da progressão da DRC, tendo em vista diversos fatores como o baixo nível sócio-econômico dos pacientes que utilizam o SUS e a falta de incentivo financeiro para aquisição de insumos e medicamentos, dentre outros.
- Adiamento 2 - programa de adiamento conforme diretrizes nacionais e internacionais, incluindo estatina. Inclui controle rigoroso da pressão arterial e glicemia, orientação nutricional, acompanhamento por equipe multiprofissional e uso de IECA e estatinas, bem como manejo da anemia e outras complicações da DRC.
- Adiamento 3 - programa de adiamento conforme diretrizes nacionais e internacionais, incluindo ARA II. Inclui controle rigoroso da pressão arterial e glicemia, orientação nutricional, acompanhamento por equipe multiprofissional e uso de IECA e ARA II, bem como manejo da anemia e outras complicações da DRC.
- Adiamento 4 - programa de adiamento conforme diretrizes nacionais e internacionais, incluindo estatina + ARA II. Inclui controle rigoroso da pressão arterial e glicemia, orientação nutricional, acompanhamento por equipe multiprofissional e uso de IECA, ARA II e estatinas, bem como manejo da anemia e

outras complicações da DRC. A diferença entre os braços adiamento 1 e adiamento 4 é que o primeiro se trata de um programa já implantado, inserido dentro do contexto da saúde pública brasileira, enquanto que o segundo é uma estimativa de efetividade derivada de dados da literatura médica, ou seja, reflete a eficácia dos procedimentos documentada em ensaios clínicos. A alternativa de adiamento 1 seria então um recorte para o qual se deseja olhar particularmente.

A conclusão dessa análise comparativa de efetividade fornecerá subsídios importantes para a proposição de procedimentos críticos para a difusão secundária do Programa de Adiamento da Progressão da Doença Renal Crônica - PADRC no SUS.

INTRODUÇÃO

1.1 - CONHECIMENTOS DAS CIÊNCIAS BÁSICAS RELACIONADOS À DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC pode ser considerada o resultado de grande parte das patologias renais, sendo as principais as glomerulonefrites crônicas, a nefropatia diabética e a nefrosclerose hipertensiva. Nesta situação, ocorre a perda progressiva das funções renais, a saber: filtração glomerular, equilíbrio da volemia, controle da pressão arterial – PA e dos eletrólitos e capacidades endócrinas renais, como a produção de eritropoietina e de vitamina D.

Do ponto de vista histológico, a DRC se manifesta pelo desenvolvimento de glomerulosclerose e de lesão tubulointersticial, independentemente de sua causa. A glomerulosclerose é caracterizada pelo acúmulo de matriz extracelular na região do mesângio e pelo colapso dos capilares glomerulares. O glomérulo apresenta-se hipertrofiado com esclerose segmentar, perda da patência capilar, sinéquias entre os folhetos parietal e visceral da cápsula de Bowman e infiltrado inflamatório glomerular e intersticial. Na fibrose tubulointersticial ocorre acúmulo de matriz e perda de túbulos renais e capilares intersticiais.

Do ponto de vista da patogênese, a DRC pode resultar de insulto inicial imunológico (como nas glomerulonefrites) ou de insulto mecânico ou hemodinâmico (como no DM e na HA). Quando a origem é imunológica, ocorre ativação de linfócitos B e T, com ativação do complemento, levando à formação de complexo antígeno-anticorpo que posteriormente é depositado no tecido renal (fase de agressão) (SCHOR et. al., 2004).

Tanto o depósito de complexo antígeno-anticorpo (origem imunológica), quanto a agressão mecânica ou hemodinâmica levam à ativação local e infiltração de mediadores celulares do processo inflamatório: macrófagos, linfócitos T e B, células intrínsecas renais, plaquetas e neutrófilos. Esta é a fase de instalação da lesão.

Na fase de propagação da lesão, o processo inflamatório é mantido por meio de moléculas de adesão, citocinas (interleucina 1 - IL-1, fator de necrose tumoral α - TNF- α , interleucina 6 - IL-6, interferon γ - IFN- γ , interleucina 2 - IL-2), derivados do ácido araquidônico (prostaglandinas - PGs, tromboxano A2 - TxA2, leucotrienos) e fatores de

crescimento (fator de crescimento transformador β - TGF- β , fator de crescimento derivado de plaquetas - PDGF, fator de crescimento hepático - FGF).

Na fase de cronificação e perda de tecido renal, ocorre proliferação e migração de fibroblastos, acúmulo de matriz extracelular e fibrose, resultando em perda de néfrons. Com a perda de néfrons, os remanescentes tentam compensar a perda da função, com aumento da taxa de filtração. No entanto, essa sobrecarga leva à lesão hemodinâmica glomerular, considerada a principal promotora e perpetuadora da esclerose glomerular.

A hipertensão glomerular ocorre quando há um desequilíbrio entre a pressão das arteríolas aferente e eferente, resultando na elevação da pressão hidráulica transcápsular que distende os capilares do glomérulo. A parede glomerular fica sujeita a um estiramento anormal, desencadeando a lesão por quatro mecanismos (SCHOR et. al., 2004):

- a) Agressão endotelial: o estiramento da parede resulta no descolamento de células endoteliais, exposição da membrana basal glomerular e do colágeno e consequente agregação de plaquetas, acúmulo de fibrina e microtrombose intracápsular.
- b) Estiramento mesangial: a estrutura de sustentação também sofre estiramento, levando à proliferação das próprias células mesangiais e à produção excessiva de matriz mesangial.
- c) Lesão dos podócitos: com o aumento do tufo glomerular, os podócitos podem romper-se ou sofrer um processo de necrose localizada, deslocando-se da membrana basal. Ocorre então a formação de depósitos proteináceos e de aderências da membrana basal com o folheto parietal da cápsula de Bowman. Nestes locais a membrana basal perde seletividade e permite a passagem de macromoléculas para o espaço urinário ou para a região peritubular. Este material protéico desperta uma reação inflamatória local que resulta na oclusão tubular proximal e em subsequente atrofia glomerular.
- d) Aumento do transporte de macromoléculas: a hipertensão glomerular aumenta o transporte passivo de macromoléculas para a área mesangial, alterando o funcionamento normal das células mesangiais, incrementando a produção de matriz mesangial e a sua proliferação.

Devido aos mecanismos descritos acima, ocorre aumento do volume glomerular (hipertrofia), que está envolvido na lesão renal progressiva. No paciente com

HA, o aumento de pressão no vaso sanguíneo é transmitido ao glomérulo, promovendo e acentuando a hipertensão glomerular. A HA também está envolvida no desencadeamento e progressão da arteriosclerose, que é um processo de degeneração da íntima arterial, que resulta no acúmulo de lipídios e células inflamatórias e leva à oclusão da luz do vaso ao longo do tempo.

O sistema renina angiotensina – SRA é um dos principais sistemas reguladores da excreção de sódio (Na^+) pelo organismo e da pressão arterial. Nas situações de hipovolemia, os sensores de tensão que estão presentes nas arteríolas aferentes captam a informação que se traduz na liberação de renina do aparelho justaglomerular. A renina age sobre o substrato angiotensinogênio, liberando a angiotensina I. Ao passar pelos capilares pulmonares, a angiotensina I sofre a ação da enzima conversora (ECA), formando a angiotensina II - AII, que é um vasoconstritor potente, elevando a pressão arterial. Quando em níveis elevados, a AII atua nas arteríolas aferente e eferente, elevando a resistência vascular renal global e promovendo a hipertensão glomerular. É por isso reconhecido como agente vasoativo e proliferativo participante do processo de perpetuação da lesão renal. Além disso, a AII estimula a liberação de PGs e óxido nítrico - NO, acentuando o processo inflamatório local e a proliferação celular, e promove o aumento da síntese de matriz mesangial por ação direta nas células mesangiais e células inflamatórias infiltrantes.

Em pacientes diabéticos, a hiperglicemia desencadeia inicialmente a ativação do SRA e provoca o aumento da pressão arterial. Níveis ainda maiores de glicose aumentam o volume plasmático/extracelular por forças osmóticas e resultam na desativação volume-dependente do SRA, que compensa o aumento inicial de pressão arterial. A ativação do SRA intrarenal glicose-induzida explica em parte o impacto da hiperglicemia na iniciação e progressão da nefropatia diabética (JACOBSEN, 2005). Além das alterações hemodinâmicas, fatores metabólicos também estão envolvidos no desenvolvimento e na progressão da nefropatia diabética, como os produtos finais da glicação avançada, que estão associados à deposição de matriz extracelular, à proliferação celular e à interação com citocinas.

O NO pode atuar de forma favorável ou desfavorável na evolução da DRC. Em nefropatias humanas, a forma induzível da enzima NO sintase, iNOS, está aumentada e pode estimular efeitos citotóxicos, via produção de peroxinitritos e ativação da ciclooxigenase. Já o bloqueio total da síntese acentua a lesão nos modelos experimentais de nefropatias progressivas.

A proteinúria também está envolvida na progressão da DRC. As células tubulares captam ativamente as proteínas da luz tubular, através de fagocitose endolisossomal. A carga protéica dentro dos lisossomos pode promover edema e ruptura dos mesmos, com exposição do citoplasma e do interstício à ação de enzimas. Também a sobrecarga protéica intracelular pode aumentar a regulação de fatores nucleares kappa- β -dependentes ou kappa- β -independentes, responsáveis por diversos mecanismos de ativação celular em processos inflamatórios. A ativação de frações do complemento, a produção de fator quimiotático para macrófagos, o aumento da expressão de moléculas de adesão, a ação da transferrina, de lipídios e fatores de crescimento filtrados são sugeridos como mecanismos de lesão induzida pela proteinúria.

A infiltração de células inflamatórias no rim, decorrente de processo de origem imunológica ou não imunológica, atua de forma importante na progressão da DRC. As citocinas apresentam importantes efeitos pró-inflamatórios e quimiotáticos, agravando o processo inflamatório local. Os fatores de crescimento (principalmente PDGF e TGF- β) são considerados importantes mediadores do processo inflamatório crônico, incluindo proliferação celular, fibrose e cicatrização.

As PGs e o TxA2 são derivados do ácido araquidônico, produzido a partir da liberação dos fosfolipídeos da membrana celular por diversos tipos de estímulos. Esses derivados têm papel importante na progressão da DRC. Na doença renal, a presença de concentrações elevadas de vasopressina, angiotensina II e bradicinina, bem como o estímulo mecânico por estiramento da célula mensangial, leva ao aumento da produção de PGs. As PGs permitem a vasodilatação glomerular, podendo desempenhar papel na hiperfiltração e na hipertrofia compensatória verificadas na fase inicial de ablação renal. O TxA2 atuaria em fase posterior, intensificando o fenômeno infiltratório e a lesão renal até a fibrose.

A inflamação é um achado frequente em pacientes com DRC e tem sido considerada como fator de risco para doença arterial coronariana. A morbi-mortalidade da DRC está intimamente relacionada com as doenças cardiovasculares - DCV, que representam a principal causa de morte nesses pacientes (FOLEY et. al., 1998). São encontrados níveis elevados de marcadores do estado inflamatório, como a proteína C reativa - PCR e IL-6, e níveis elevados de marcadores de estresse oxidativo, como a peroxidação lipídica. A própria uremia, infecções persistentes e o processo aterosclerótico podem contribuir para o aumento da resposta inflamatória nesses pacientes (DUMMER et. al., 2007).

A variação no ritmo de progressão da DRC está relacionada a fatores genéticos. Mutações genéticas podem resultar em dano renal direto, quando a mutação determina a produção de proteínas com função “incorreta”. Por outro lado, algumas alterações genéticas podem se manifestar apenas mediante a presença de doenças sistêmicas, como a HA e o DM. Alguns polimorfismos podem, no entanto, ser capazes de exercer papel protetor do tecido renal contra dano permanente (EIKMANS et. al., 2006). A genética na doença renal engloba uma variedade de desordens, desde simples alterações monogênicas renais (como a Síndrome de Alport ligada ao cromossomo X e a doença renal policística autossômica dominante) até a vasta maioria de doenças renais multigênicas complexas (como a nefropatia diabética e a nefropatia IgA) (NORDFORS et. al., 2005).

Sabemos que nem todos os pacientes com HA ou DM desenvolverão DRC, e que fatores genéticos podem determinar se ocorrerá ou não lesão renal, em que momento da história clínica e qual a chance de progressão para doença renal em estágio final - DREF. Por exemplo, um polimorfismo na sequência de ácido desoxirribonucléico - DNA do gene CNDP1 no cromossomo 18q, que codifica a enzima carnosinase-1, em pacientes diabéticos determina susceptibilidade para o desenvolvimento de nefropatia diabética. O substrato da carnosinase-1, L-carnosine, é um potente inibidor do stress oxidativo e da formação de produtos finais da glicação avançada, que lesam tecidos e órgãos como retina, rins e nervos. Mecanismos de oposição, ou seja, hiperglicemia versus a ação de fatores protetores como a L-carnosine, determinam o desfecho da nefropatia diabética. Em pacientes com o polimorfismo no gene CNDP1 ocorre a redução de tais fatores protetores, com conseqüente susceptibilidade para nefropatia (EIKMANS et. al., 2006).

Além de influenciar no tempo de início e ritmo de progressão da DRC por meio da redução de fatores protetores, os polimorfismos genéticos podem influenciar na resposta dos pacientes a determinados agentes farmacológicos utilizados para retardar a progressão da doença. RIGAT et al. (1990) descobriram um polimorfismo (denominado ACE/ID) de inserção/deleção no gene da ECA, reconhecido como uma sequência de DNA de 287 pares de bases, que poderia estar presente ou ausente no cromossomo 17 (intron 16). Pacientes com nefropatia diabética, com genótipo DD, apresentam os mais altos níveis de ECA circulantes; os pacientes com genótipo II apresentam os mais baixos níveis; e os pacientes com genótipo ID apresentam níveis intermediários. Com essa descoberta e os resultados de meta-análises realizadas posteriormente

(JACOBSEN, 2005), foi possível concluir que o alelo D está relacionado a risco aumentado de desenvolvimento de nefropatia diabética. Um estudo com 35 pacientes com diabetes tipo 1 com nefropatia diabética demonstrou que indivíduos com genótipo DD apresentaram queda de RFG de 5,7 ml/min/ano durante sete anos de tratamento com IECA, comparado com queda de RFG de 2,6 ml/min/ano nos genótipos ID e II (PARVING et. al., 1996). Outro estudo com 60 pacientes diabéticos tipo 1 demonstrou, após 6 meses de uso de inibidor de ECA, maior resposta na redução da albuminúria e no controle da pressão arterial em pacientes com genótipo II, quando comparado com os genótipos DD e ID (JACOBSEN et. al., 1998). Os autores concluíram que pacientes com genótipo DD são mais resistentes ao efeito renoprotetor dos inibidores de ECA do que os pacientes com genótipo II.

1.2 – DADOS RELATIVOS À PREVALÊNCIA

Com objetivo de estimar a prevalência e os preditores da elevação da creatinina sérica (> 1,3 mg/dl para homens e > 1,1 mg/dl para mulheres) entre adultos e idosos brasileiros, PASSOS et. al. (2003) realizaram estudo de base populacional. Foram incluídos no estudo todos os idosos (n=1742) e uma amostra probabilística de adultos (n = 818) da cidade de Bambuí, MG. Entre os adultos, foram detectados níveis elevados de creatinina em apenas 4 indivíduos (aproximadamente 0,5%). Entre os idosos, a prevalência de creatinina elevada foi de 5,09% (76/1494). Quanto aos preditores, níveis elevados de creatinina foram associados a idade entre 70 e 79 anos, hipertensão, uso de medicamentos anti-hipertensivos, dor torácica e claudicação entre homens, e a idade > 80 anos, uso de medicamentos anti-hipertensivos, inatividade física e infarto do miocárdio entre mulheres.

Segundo SESSO et. al. (2007), em janeiro de 2006, o número absoluto de pacientes em diálise no Brasil era de 70.872, o que corresponde a uma prevalência de 383 pessoas em diálise por milhão da população. Houve um aumento médio na prevalência de pacientes em diálise de 8,9% nos dois anos anteriores. Considerando a estimativa de 25 mil pacientes com enxerto renal funcionante, teríamos uma prevalência global de pessoas em terapia renal substitutiva - TRS de 95.872 nesse ano. Em julho de 2006, foi estimado que 71 mil pacientes estariam no estágio 5 da DRC, 94 mil no estágio 4 e 1,8 milhões no estágio 3, correspondendo a um total de 1,96 milhões de pacientes, ou seja, 1,87% da população adulta no Brasil.

O diabetes é a primeira causa de DRC em países desenvolvidos e rapidamente tem se tornado a principal causa em países em desenvolvimento, como consequência do aumento global do diabetes tipo II e da obesidade (ZIMMET et. al., 2001). Nos Estados Unidos, microalbuminúria está presente em 43% e macroalbuminúria em 8% de pacientes com história de diabetes (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002), sendo o diabetes o responsável por 45% da prevalência de falência renal (US RENAL DATA SYSTEM, 1998).

No Brasil, a hipertensão e o diabetes são responsáveis pela metade das nefropatias em fase dialítica, sendo que a parcela de pacientes diabéticos corresponde a 25% do total. Nos anos 90, a porcentagem de pacientes diabéticos entre os dialisados era de 8%. Esse percentual aumentou para 14% entre os anos de 1997 e 2000, e

finalmente para 25% em 2006. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2007). O risco de desenvolvimento de nefropatia é de cerca de 30% nos diabéticos tipo 1 e de 20% nos diabéticos tipo 2 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2004).

Segundo SESSO et. al. (2007), os dados do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia mostram que a prevalência de diabetes entre os pacientes em diálise no Brasil é menor do a que tem sido relatada nos EUA, Oceania e em alguns países da Europa. Embora o diabetes seja uma causa importante de DRC no Brasil, sendo responsável por 25% dos pacientes em diálise, a doença deve ser superada pela hipertensão arterial como causa básica de DREF, tendo em vista a sua baixa prevalência entre os pacientes dialisados em algumas regiões do país. Os autores afirmam ainda que no Brasil cerca de 7,7 milhões de pessoas teriam diabetes, sendo que mais de 30% destes (aproximadamente 2,3 milhões de pessoas) teriam potencial para desenvolver DRC.

Com relação à hipertensão arterial, SESSO et. al. (2007) acreditam que essa doença continue a ser a principal causa de DREF no Brasil, tendo em vista que cerca de 25% da população brasileira adulta é hipertensa, sendo que muitos desconhecem o diagnóstico e dentre os que conhecem, menos de 30% são tratados adequadamente. Dentre os 26 milhões de indivíduos hipertensos no país, menos de 15% teriam a pressão controlada, de forma que os demais teriam potencial para apresentar DRC.

A tabela 1 apresenta dados emitidos pelo Sistema Hiperdia, com o número de pacientes cadastrados no Sistema até dezembro de 2008. Se considerarmos os dados de SESSO et. al. (2007), podemos observar que apenas uma parcela dos hipertensos (aproximadamente 20%) e diabéticos (aproximadamente 23%) estão cadastrados no Sistema. Os indivíduos não cadastrados incluem aqueles que desconhecem a doença, os que se encontram em abandono de tratamento e aqueles que são acompanhados fora do SUS (rede privada e saúde suplementar). Além disso, é possível que haja subnotificação de casos, ou seja, pacientes que são atendidos e tratados nos centros de saúde, mas não foram cadastrados.

Na tabela 1, podemos observar que, dentre os pacientes cadastrados no Hiperdia/SUS até dezembro de 2008, 66,7% eram do sexo feminino e 33,3% eram do sexo masculino. Em relação à doença de base, 74,2% eram hipertensos e 25,8% eram diabéticos ou diabéticos com hipertensão. Segundo dados disponíveis no site do Hiperdia/SUS (<http://hiperdia.datasus.gov.br/>), dentre os pacientes cadastrados, 0,3%

têm idade inferior a 20 anos; 8,1% estão na faixa de 20 a 39 anos; 43,7%, de 40 a 59 anos; 41,9%, 60 a 79 anos; e 6% têm mais de 80 anos.

Tabela 1 – Pacientes cadastrados no Hiperdia – Brasil – até dezembro de 2008 (número absoluto e frequência relativa)

	Fem (n / %)	Masc (n / %)	Total (n / %)
Usuários Hipertensos	3.730.203 (74)	1.865.839 (74)	5.596.042 (74)
Usuários Diabéticos	176.637 (4)	128.981 (5)	305.618 (4)
Tipo 1	43.080 (1)	34.095 (1)	77.175 (1)
Tipo 2	133.557 (3)	94.886 (4)	228.443 (3)
Usuários Diabéticos com Hipertensão	1.121.004 (22)	514.469 (21)	1.635.473 (22)
Total de usuários cadastrados	5.030.508 (100)	2.510.411 (100)	7.540.919 (100)

Fonte: Hiperdia / MS (disponível em <http://hiperdia.datasus.gov.br/>, acessado em 10/12/2008)

A tabela 2 apresenta os dados do Sistema Hiperdia quanto às comorbidades dos pacientes cadastrados. Como os dados não são apresentados separadamente para pacientes diabéticos e hipertensos, não é possível avaliar a prevalência da DRC para cada grupo de pacientes. No entanto, o percentual de 6% de doença renal é bem inferior ao percentual de 30% estimado por SESSO et. al. (2007) para pacientes diabéticos, o que poderia ser explicado por subnotificação, ou poderia indicar que os pacientes acompanhados no Sistema Hiperdia não estão sendo submetidos a exames complementares para diagnóstico precoce da DRC. Consultando os formulários de cadastro do Sistema Hiperdia (disponíveis em <http://hiperdia.datasus.gov.br/>), observamos que existem campos distintos para marcação (sim/não) das diversas comorbidades pesquisadas, no entanto, o cadastrador preenche as informações sem a indicação precisa de critérios diagnósticos. Pressupõe-se que o cadastrador solicita a informação ao paciente ou a obtém por meio da leitura do prontuário. Isso pode justificar a suposta subnotificação de casos de nefropatia crônica entre os pacientes atendidos no Hiperdia.

Tabela 2 – Frequência de comorbidades dos pacientes cadastrados no Hiperdia – Brasil
 – até dezembro de 2008

	Fem	%	Masc	%	Total	%
Tabagismo	763.083	15	558.661	22	1.321.744	18
Sedentarismo	2.196.892	44	1.022.798	41	3.219.690	43
Sobrepeso	2.190.243	44	835.817	33	3.026.060	40
Pé Diabético	52.988	30	30.594	24	83.582	27
Amputação por Diabetes	23.232	13	16.246	13	39.478	13
Doença Renal	309.643	6	149.631	6	459.274	6

Fonte: Hiperdia / MS (disponível em <http://hiperdia.datasus.gov.br/>, acessado em 10/12/2008)

1.3 – HISTÓRIA NATURAL

Segundo FLETCHER et. al. (2006), a história natural de uma doença descreve como os pacientes evoluirão se não forem submetidos a tratamento. No caso da doença renal crônica, se nada for feito, o indivíduo evolui progressivamente, passando pelas fases iniciais assintomáticas até a fase final sintomática, quando ocorre o óbito decorrente da falência renal. Essa evolução é marcada por estágios ou fases, estratificados de acordo com a perda da função renal (tabela 3) e caracterizados por manifestações clínicas e alterações laboratoriais diversas. O ritmo de progressão da doença varia de acordo com a patologia de base e com as características do paciente. Estudos em pacientes diabéticos tipo 1 ou 2 com albuminúria que não foram submetidos a tratamento específico para controle da pressão arterial demonstraram que o declínio do RFG ocorreu na faixa de 10 a 14 mL/min/ano (PARVING et. al 2004) (NELSON et. al., 1996).

Tabela 3 – Estágios da Doença Renal Crônica*

Estágio	Descrição	FG (mL/min/1,73m²)
1	Lesão renal com FG normal ou preservada	≥ 90
2	Lesão renal com diminuição leve da FG	60-89
3	Diminuição moderada da FG	30-59
4	Diminuição severa da FG	15-29
5	DRC terminal ou dialítica	<15 (ou diálise)

* Adaptado de NFK, 2002 e Romão, 2004

No primeiro estágio da DRC, os pacientes são assintomáticos e o diagnóstico depende da realização de exames complementares. Nessa fase, não há alteração da filtração glomerular (FG ≥ 90 mL/min/1,73m² e creatinina sérica normal), no entanto, a lesão renal já pode ser observada pela detecção de excreção urinária protéica aumentada. A tabela 4 mostra que a proteinúria e albuminúria (mais específica) podem ser mensuradas por vários métodos. A detecção de microalbuminúria é o método mais

sensível para o estágio 1, porque consegue identificar a doença renal em fases bem precoces.

Tabela 4 - Definições de Proteinúria e Albuminúria

	Método de coleta da urina	Normal	Microalbuminúria	Albuminúria ou Proteinúria clínica
Proteína Total	Excreção de 24 horas	< 300 mg/dia	NA	< 300 mg/dia
	Fita / amostra de urina	< 30 mg/dL	NA	> 30 mg/dia
	Razão Proteína/Creatinina em amostra de urina (varia com o método)	< 200 mg/g	NA	> 200 mg/dia
Albumina	Excreção de 24 horas	< 30 mg/dia	30 – 300 mg/dia	> 300 mg/dia
	Fita para amostra de urina - albumina específica	< 3 mg/dL	> 3 mg/dL	NA
	Razão Albumina	< 17 mg/g (homens)	17-250 mg/g (homens)	> 250 mg/g (homens)
	/Creatinina em amostra de urina (varia com o sexo)	< 25 mg/g (mulheres)	25-355 mg/g (mulheres)	> 355 mg/g (mulheres)

Fonte: Adaptado de National Kidney Foundation (2002)

No estágio 2, os pacientes permanecem assintomáticos, mas já ocorre leve redução do ritmo de filtração glomerular (60 a 89 mL/min/1,73m²) e elevações leves no nível de creatinina sérica podem ser detectadas.

Nos estágios 3 e 4 ocorre progressiva perda da função renal (30 a 59, e 15 a 29 mL/min/1,73m², respectivamente) e aumento do nível de creatinina sérica. Nessas fases, as consequências metabólicas do estado urêmico começam a se manifestar, comprometendo praticamente todos os sistemas do organismo. Com relação ao controle hidroeletrólítico, podem ocorrer expansão ou depleção de volume, hipercalemia, acidose metabólica, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipermagnesemia, hipernatremia ou hiponatremia. As manifestações do sistema renal são principalmente noctúria (o paciente acorda várias vezes para urinar), poliúria (aumento do volume urinário) ou oligúria (redução do volume urinário) e edema. No sistema cardiovascular, a progressão da DRC se manifesta pelo surgimento de hipertensão arterial sistêmica, pericardite, insuficiência cardíaca ou arritmia. As consequências hematológicas podem incluir anemia, coagulopatia e linfocitopenia. No trato gastrointestinal, surgem anorexia, náuseas e vômitos, hemorragia digestiva, soluços e gosto metálico. O paciente pode

apresentar alterações neurológicas, tais como fadiga, insônia, asterixe, neuropatia periférica, irritabilidade, câimbras, tremor, convulsões, estupor, fraqueza muscular e coma. No sistema osteomuscular, a progressão da DRC leva à osteodistrofia e à miopatia proximal. Podem surgir intolerância a carboidratos e desnutrição (sistema endócrino). As alterações no metabolismo podem levar à infertilidade, amenorréia, hiperuricemia, dislipidemia, hiperparatireoidismo secundário e osteodistrofia renal. Por fim, do ponto de vista dermatológico, o paciente pode apresentar-se pálido, com prurido, hiperpigmentação ou equimose (BARROS et. al., 2006).

Outras alterações laboratoriais podem surgir ao longo da progressão da doença. No sangue, podem ser evidenciados aumento de uréia, creatinina, fósforo, ácido úrico, potássio, magnésio, fosfatase alcalina, paratormônio, glicose, colesterol e triglicerídeos; e diminuição de bicarbonato, cálcio, ferro, albumina, calcitriol e eritropoetina. Na urina, podem ser observados isostenúria (baixa densidade urinária), proteinúria, cilindros céreos e largos. Na ecografia dos rins, esses se apresentam contraídos.

Nos estágios 4 e 5, os pacientes comumente apresentam situações de emergência, que levam muitas vezes esses indivíduos a uma piora abrupta da função renal e até a óbito. Essas situações incluem a hipercalemia, a acidose grave, a hipervolemia com edema pulmonar, a pericardite com tamponamento cardíaco, o coma urêmico profundo, a emergência hipertensiva, a coagulopatia com hemorragia digestiva, a hiponatremia e a hipocalcemia sintomáticas.

O estágio 5 (fase dialítica) é marcado por importante redução da capacidade de filtração glomerular ($<15 \text{ mL/min/1,73m}^2$). Se não forem submetidos a terapia renal substitutiva, os pacientes evoluirão rapidamente para o óbito, decorrente de complicações da DRC, tais como edema agudo de pulmão, distúrbios hidroeletrolíticos levando a arritmias cardíacas, acidose metabólica grave, emergência hipertensiva, dentre outros.

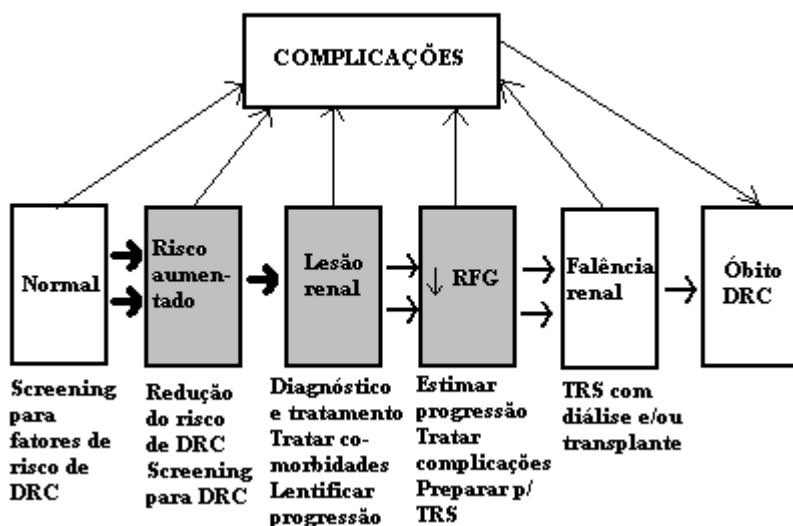
1.4 – ESTÁGIOS DA DRC E TECNOLOGIAS DE PROMOÇÃO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Como a DRC é uma doença assintomática nas suas fases iniciais, torna-se imprescindível a aplicação de diferentes alternativas de screening para a detecção da doença. A identificação precoce do aumento sérico da creatinina e/ou da proteinúria são de extrema importância no sentido de permitir a adoção de procedimentos de adiamento, objetivando retardar a necessidade de terapias substitutivas. Alguns métodos diagnósticos podem ser aplicados em fases bem precoces, como é o caso da pesquisa de microalbuminúria em pacientes diabéticos com creatinina sérica normal. Esses métodos permitem identificar pacientes com lesões renais incipientes, resultando em boas oportunidades de tratamento e prognóstico mais favorável.

É importante ainda ressaltar que métodos diferentes de detecção da DRC estão associados a terapêuticas também diferentes conforme a fase da doença em que é feito o diagnóstico. Desta forma, se a detecção é bastante precoce (como no caso da microalbuminúria), o paciente poderá ser submetido a procedimentos de adiamento que impedirão ou adiarão a transição da fase de microalbuminúria para macroalbuminúria. Por outro lado, se o método utilizado permite a identificação de pacientes com DRC em fases mais adiantadas (como a creatinina sérica), o indivíduo deverá ser prontamente encaminhado para programas de adiamento, visando o prolongamento da fase não dialítica da doença, no entanto, já apresentará lesão renal estabelecida no momento do diagnóstico.

O modelo apresentado a seguir (figura 1) esquematiza a interrelação entre os estágios de progressão da DRC e as intervenções terapêuticas. Os retângulos sombreados representam estágios da DRC; os retângulos com fundo branco representam antecedentes potenciais ou conseqüências da DRC. As setas entre as elipses representam fatores associados com início ou progressão da doença que podem ser afetados ou modificados por intervenções: fatores de susceptibilidade (duas setas grossas); fatores de iniciação (uma seta grossa); fatores de progressão (duas setas finas) e fatores para estágio final (uma seta fina). As intervenções aparecem abaixo dos retângulos em cada estágio.

Figura 1 - Modelo para os estágios de progressão da DRC e as intervenções terapêuticas



Fonte: Adaptado de NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002

Considerando o foco desse estudo, adiamento da progressão da DRC, apresentaremos algumas considerações relacionadas à prevenção secundária e à TRS.

1.4.1 - PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

A prevenção secundária da DRC envolve as tecnologias de screening e diagnóstico e as tecnologias inseridas no programa de adiamento.

1.4.1 – A - SCREENING E DIAGNÓSTICO

A proteinúria é um dos principais marcadores de lesão renal, que pode ser utilizado para o diagnóstico precoce da DRC. A identificação da microalbuminúria ocorre anteriormente à detecção de macroalbuminúria ou proteinúria total, devendo sempre que possível ser utilizada em pacientes de maior risco para o desenvolvimento de doença renal, como é o caso dos pacientes diabéticos.

Um dos grandes obstáculos na detecção de dano renal utilizando medidas de albumina ou proteína total na urina é a necessidade de coleta de urina durante um período de tempo (por exemplo, 24 horas). Recentemente, muitos investigadores apresentaram evidência de que a razão entre a concentração de albumina e creatinina ou

entre a proteína total e a creatinina em uma amostra isolada de urina (tabela 4) reflete de forma acurada as taxas de excreção da albumina e proteína total obtidas em amostras de urina durante período de tempo mais prolongado. Além de ser um bom marcador de dano renal, a albuminúria é um importante fator prognóstico para progressão da DRC e para o desenvolvimento de doença cardiovascular. (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002).

A dosagem da creatinina sérica pode ser utilizada no diagnóstico da DRC, porém só apresentará níveis elevados em fases mais adiantadas da doença. No entanto, podem ser utilizadas para estimar o prognóstico da doença. Shulman et. al. (1989) acompanharam 10.940 pessoas hipertensas e evidenciaram que o grupo com nível de creatinina sérica no início do acompanhamento acima de 1,7 mg/dl apresentou mortalidade em 8 anos três vezes maior que nos outros pacientes. Concluíram que a dosagem da creatinina sérica tem um importante valor prognóstico para óbito nesses pacientes.

Os valores de referência para a creatinina plasmática variam em função da idade e do gênero, sendo mais baixos em crianças (0,3 a 0,8 mg/dL) e diferentes para mulheres (0,6 a 1,0 mg/dL) e homens (0,8 a 1,2 mg/dL). A creatinina sérica também é importante instrumento para seguimento do paciente com DRC, já que é utilizada para estimar o RFG por meio da aplicação de equações (quadro 1).

Quadro 1 - Equações para estimar o RFG

Cockroft-Gault

$$ClCr = [(140 - idade) \times peso] / Crs \times 72 \text{ (x } 0,85 \text{ para mulheres)}$$

Estima a depuração de creatinina; corrigir para superfície corporal de 1,73 m²

MDRD 1

$$RFG = 170 \times Crs^{-0,999} \times idade^{-0,176} \times BUN^{-0,170} \times Alb^{0,318} \times 0,762 \text{ (se mulher)} \times 1,18 \text{ (se negro)}$$

MDRD 2

$$RFG = 186 \times Crs^{-1,154} \times idade^{-0,203} \times 0,742 \text{ (se mulher)} \times 1,212 \text{ (se negro)}$$

Bjornsson

$$\text{Homens } ClCr = [27 - (0,173 \times idade) \times peso \times 0,07] / Crs$$

$$\text{Mulheres } ClCr = [25 - (0,175 \times idade) \times peso \times 0,07] / Crs$$

Schwartz

$$RFG = [altura \text{ (cm)} \times K] / Crs \text{ (}\mu\text{M/litro)}$$

$$K = 38 \text{ para idade } > 1 \text{ ano}$$

$$K = 48 \text{ para adolescentes}$$

Fonte: BARROS et. al. (2006) LEGENDA: BUN = *blood urea nitrogen*; ClCr = clearance de creatinina; Crs = creatinina sérica; Alb = albumina; RFG = ritmo de filtração glomerular

BARROS et. al. (2006) consideram que a mensuração do ritmo de filtração glomerular (RFG) em urina de 24 horas pode ser prejudicada pela dificuldade que os pacientes apresentam em realizar a coleta. Reforçam que a estimativa do RFG baseada em fórmulas de cálculo (quadro 1), que levam em conta o nível sérico da creatinina e os dados antropométricos do paciente, pode oferecer resultados tão bons quanto a medida da depuração renal da creatinina.

1.4.1 - B - PROCEDIMENTOS PARA ADIAMENTO DA PROGRESSÃO DA DRC

A SBN e a NKF recomendam a adoção de vários procedimentos com o objetivo de desacelerar a progressão da doença e aumentar o tempo do paciente na fase pré-dialítica. Dentre eles, podemos citar o controle rigoroso dos níveis pressóricos, o uso de IECA e ARAII, o controle da ingestão protéica, o tratamento da dislipidemia e o controle da hiperglicemia em diabéticos. Tais procedimentos e as evidências científicas que justificam sua indicação são apresentados na seção 3.2.

1.4.2 - TRATAMENTO DA DRC FASE FINAL (N5)

Como descrito anteriormente, os pacientes com DRC evoluem progressivamente com redução da filtração glomerular, podendo chegar à fase terminal da doença. Nessa fase (N5), é necessário instituir uma terapia substitutiva, seja ela a hemodiálise, a diálise peritoneal ou o transplante renal. Na verdade, esse último também pode ser iniciado no período pré-dialítico, quando é conhecido como transplante pré-emptivo.

Caso não seja instituída a terapia renal substitutiva de forma eletiva, o paciente com DRC apresentará complicações graves decorrentes da evolução da doença, sendo necessária a realização de diálise em caráter emergencial. ABDULKADER et al (2003) analisaram retrospectivamente (abril de 1996 a março de 2000) 414 prontuários de pacientes que tiveram diagnóstico de DREF no setor de emergência de um hospital terciário no Brasil, ou seja, indivíduos que não foram tratados previamente. Foram considerados os óbitos ocorridos durante todo o tempo de internação dos pacientes, que teve média de 13 e desvio padrão de 15 dias (mediana = 8, variando de 1 a 88 dias). A

taxa de mortalidade encontrada pelos autores foi bastante elevada (13,7%), provavelmente decorrente do fato dos pacientes não terem sido preparados previamente para o início da diálise e terem chegado ao hospital com manifestações clínicas da doença.

Para a maior parte dos indivíduos e na ausência de contra-indicações, a escolha do método para a TRS (HD ou DP) pode se basear na preferência do paciente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2004).

Ainda segundo essa Sociedade, os pacientes devem ser submetidos à construção de um acesso vascular permanente (fístula artério-venosa ou enxerto artério-venoso), quando apresentarem FG inferior a 25 ml/min, ou dentro de um ano antes do início previsto da diálise. Esse ponto de corte tem grau de recomendação D na diretriz da SBN e corresponde à proposta do grupo de trabalho de acesso vascular da NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 1997). A SBN ressalta ainda que a utilização de cateteres venosos centrais, em decorrência da falta de fístula, está associada a maior risco de óbito por causas infecciosas e por outras causas, em pacientes hemodialisados (DHINGRA et. al., 2001).

Esse procedimento é realizado por cirurgião vascular e deve ser seguido de cuidados específicos de enfermagem para evitar infecções, trombose, hematomas, sangramento e outras complicações. A cirurgia para construção da fístula artério-venosa não deve ser postergada, para se evitar a necessidade de implante de cateteres para diálise. Desta forma, é importante que as equipes multiprofissionais de programas de adiamento da progressão da DRC contem com a especialidade de cirurgia vascular, para que o paciente não precise ser encaminhado para outros serviços ou necessite permanecer em filas de espera para realizar o procedimento.

O transplante renal é uma importante opção terapêutica para o paciente com insuficiência renal crônica e está indicado quando houver DREF, estando o paciente em diálise ou mesmo em fase pré-dialítica, considerando-se clearance de creatinina < 20 ml/min/1,73m². O transplante renal pré-emptivo pode ser oferecido para todos os candidatos a transplante renal, mas particularmente para pacientes diabéticos (para reduzir a incidência de complicações vasculares, cardíacas, oculares e neurológicas próprias do diabetes) e em crianças (para se evitar prejuízo no crescimento, osteodistrofia renal e, principalmente, pelas dificuldades dialíticas) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA & SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2006).

CAPÍTULO 2 - OBJETIVOS

2.1 – OBJETIVO GERAL

Propor procedimentos críticos para a atenção, regulação e gerência de um programa de adiamento da doença renal crônica - PADRC associada à hipertensão arterial sistêmica - HA e à diabetes mellitus - DM, a ser difundido no SUS, a partir das evidências recentes relacionadas à eficácia e à efetividade de procedimentos de adiamento de programas estrangeiros e da análise da efetividade comparada do PADRC da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ versus a abordagem tradicional dessa condição no SUS.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

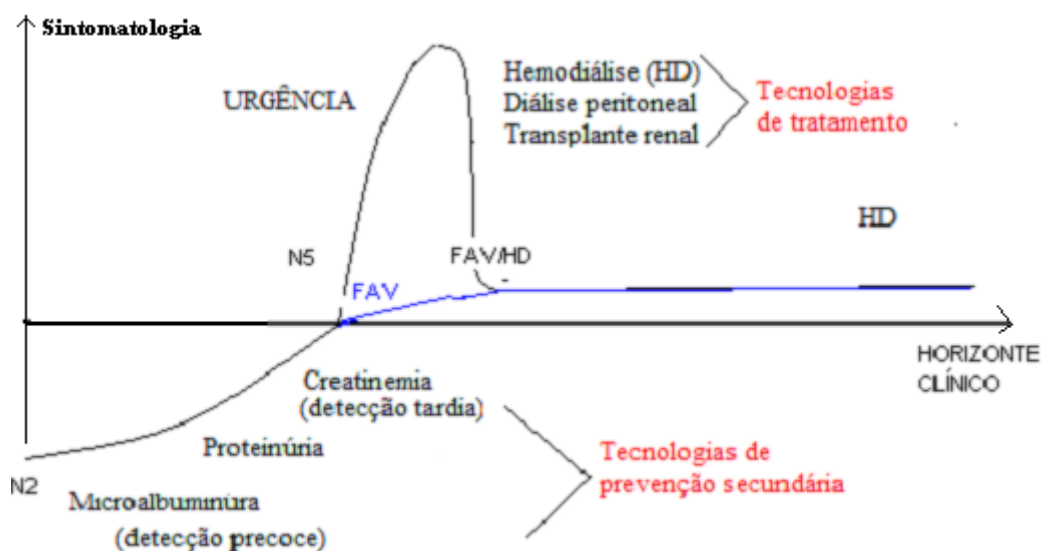
1. Descrever, sucintamente, as diretrizes mais recentes (nacionais e internacionais) sobre adiamento da DRC relacionada à HA e à DM e as referências utilizadas para apoiá-las;
2. Identificar os procedimentos preconizados nas diretrizes internacionais/nacionais para o adiamento da DRC associada à HA e à DM, para os quais haveria evidências relevantes (nível de evidência A ou B ou outra classificação) e eficácia superior a 20%, segundo o documento correspondente;
3. Selecionar, dentre os procedimentos identificados no objetivo específico 2, procedimentos para os quais sejam analisadas, pelo presente estudo, as evidências disponíveis sobre seus efeitos para o adiamento da fase final da DRC;
4. Elaborar uma análise comparativa de efetividade entre as alternativas de atenção aos pacientes com DRC associada à DM e à HA em fase pré-dialítica, considerando o tratamento tradicional (similar ao oferecido pelo Programa Hiperdia), o Programa de Adiamento da UERJ, e outras possíveis alternativas que difiram do tratamento tradicional pela inclusão ou não dos procedimentos selecionados no objetivo específico 3;
5. Propor procedimentos de regulação e gerência para aumentar a efetividade do PADRC da UERJ, com vistas à difusão secundária desse programa no SUS.

3 – METODOLOGIA

3.1 MODELO SUBJACENTE À ANÁLISE DE DECISÃO

Conhecimentos atuais das ciências básicas (seção 1.1) e da história natural (seção 1.3) sobre a doença renal crônica, associada à HA e ao DM, permitiram o desenvolvimento de tecnologias de prevenção secundária com detecção precoce (dosagem da microalbuminúria) e tardia (creatinemia e proteinúria) que procuram adiar a chegada ao N5 (fase final da evolução da DRC) e a necessidade de tecnologias de substituição renal (figura 2).

Figura 2 – Esquema dos Estágios da Doença Renal Crônica versus as Tecnologias de Screening e Intervenção



Legenda:

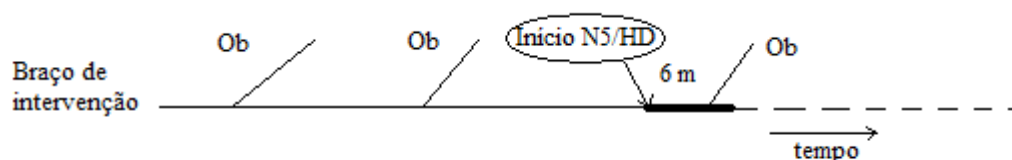
- N2: fase 2 da DRC
- HD: hemodiálise
- FAV: fístula artério-venosa

Esse estudo pretende analisar a efetividade potencial do programa de adiamento proposto nas diretrizes internacionais, supostamente baseadas em evidências clínicas, estimar a efetividade do programa de adiamento desenvolvido na UERJ e a

efetividade da “atenção tradicional” a DRC no SUS. Para a análise do tratamento tradicional, faremos uma aproximação do Programa Hiperdia, selecionando os procedimentos que são preconizados formalmente e aos quais a população realmente tem acesso.

Será realizada uma análise comparativa de efetividade entre o Programa Hiperdia, o Programa de Adiamento da UERJ e possíveis programas de prevenção (diferenciados pela presença ou ausência de determinados procedimentos que serão selecionados de acordo com as evidências de eficácia e relevância), incluindo as fases pré-diálise e pós-diálise (primeiro semestre de terapia substitutiva). Nesse sentido, os desfechos a serem analisados incluirão “ocorrência de N5”, óbitos antes de N5 e óbitos nos primeiros 6 meses após o início da HD. Esse limite estabelecido de 6 meses é decorrente da suposição que a evolução dos pacientes nos diversos grupos será semelhante após esse período. Por outro lado, nos primeiros seis meses de diálise, as manifestações clínicas e as possibilidades de complicações devem ser diferentes, quando comparamos pacientes submetidos a programas de adiamento e preparados para um início eletivo de diálise e pacientes que não são acompanhados de forma adequada no período pré-diálise e iniciam a terapia substitutiva em serviços de urgência em decorrência do agravamento da DRC. Por isso, as estimativas de óbito serão diferenciadas nos primeiros seis meses de HD para os diversos braços da comparação (figura 3).

Figura 3 - Esquema hipotético da evolução clínica a ser compreendida pelo presente estudo de populações de doentes com doença renal crônica submetidas a determinado programa de adiamento da DRC

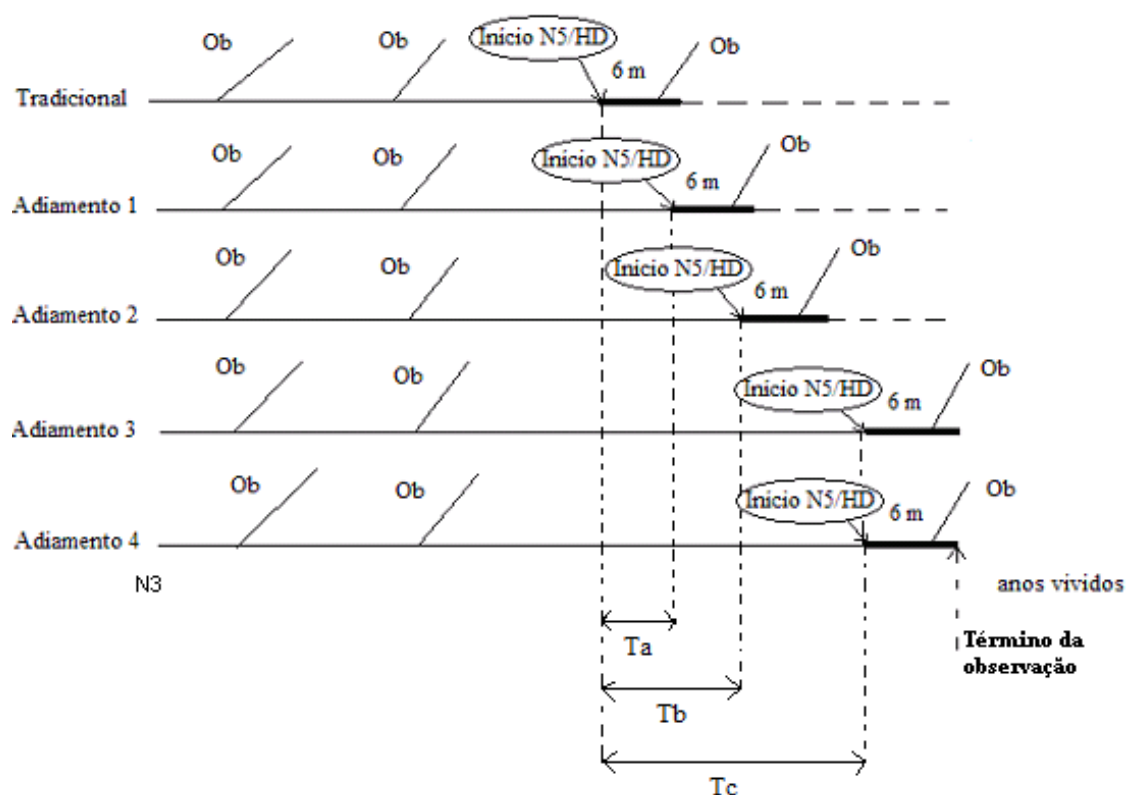


LEGENDA:

- Ob: óbitos
- 6m: primeiros seis meses de hemodiálise
- N5: fase dialítica da DRC
- HD: hemodiálise

Um esquema para a estimativa da efetividade de cada braço/alternativa em relação aos demais, ou efetividade incremental, segue abaixo:

Figura 4 - Esquema hipotético da evolução clínica a ser compreendida pelo presente estudo de populações de doentes com doença renal crônica submetidas a distintos programas de adiamento da DRC



LEGENDA:

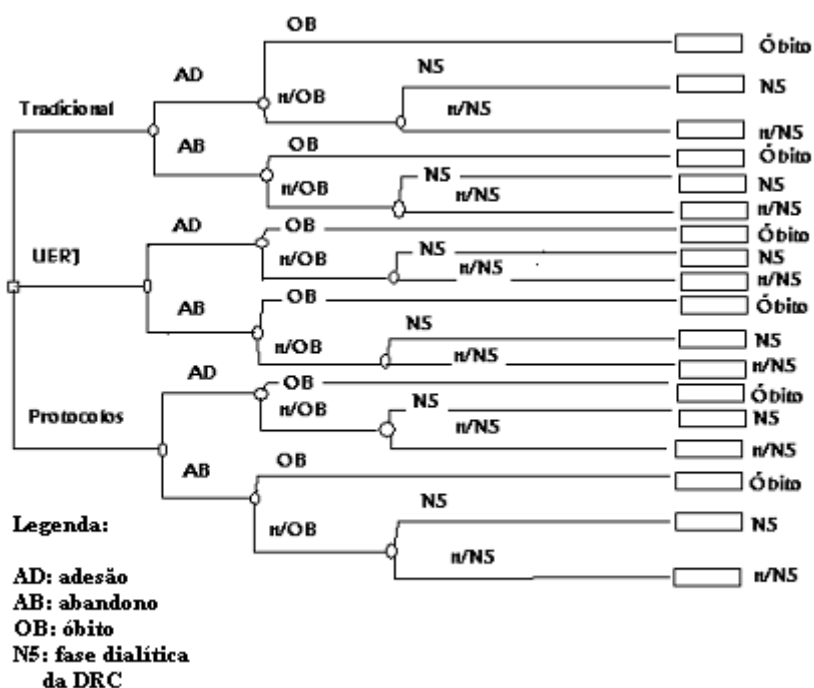
- Ob: óbitos
- 6m: primeiros seis meses de hemodiálise
- N5: fase dialítica da DRC
- HD: hemodiálise
- Tratamento tradicional é aquele oferecido pelo Hiperdia / SUS na prática, ou seja, controle da pressão arterial, com uso de IECA e outros anti-hipertensivos disponibilizados pelo SUS – propranolol, captopril, hidroclorotiazida, e controle da glicemia, com glibenclamida, metformina e insulina NPH.
- Adiamento 1: programa de adiamento atualmente aplicado no Brasil em alguns centros universitários (utilizando como modelo o Programa de Adiamento da DRC da UERJ)

- Adiamentos 2, 3 e 4: programas de adiamento diferenciados pela presença ou ausência de determinados procedimentos que serão selecionados de acordo com as evidências de eficácia e relevância
- T_a : Estimativa do tempo de adiamento oferecido pela alternativa adiamento 1, em comparação com a atenção tradicional
- T_b = Estimativa do tempo de adiamento oferecido pela alternativa adiamento 2, em comparação com a atenção tradicional
- T_c = Estimativa do tempo de adiamento oferecido pelas alternativas 3 e 4, em comparação com a atenção tradicional

Para estimar a efetividade em cada alternativa, serão utilizadas evidências científicas sobre a eficácia das intervenções disponíveis na literatura médica, com a definição de padrões sobre a taxa de declínio do RFG e sobre a taxa de óbitos. No caso do Programa de Adiamento da UERJ, os cálculos de efetividade serão realizados utilizando os dados clearance de creatinina do próprio banco de dados do programa.

A partir dos padrões de efetividade obtidos na literatura médica (ritmo de filtração glomerular e probabilidade de óbito em cada alternativa), serão realizadas simulações para cada um dos braços a partir de coortes hipotéticas de pacientes em condições clínicas especificadas (figura 5). Os desfechos ocorrência de N5 e de óbito (frequência e momento) serão utilizados para produzir a medida de benefício “numero de anos ganhos fora da HD”. Além disso, os óbitos após a chegada a N5 (6 primeiros meses) serão acrescidos à medida anterior para calcular o “número total de anos vividos desde N3 até os primeiros seis meses de diálise” pelo adiamento. Nesse projeto, utilizaremos a hemodiálise como tecnologia padrão de tratamento da fase dialítica, já que esta é a forma de terapia substitutiva mais prevalente no Brasil.

Figura 5 - Esboço de árvore de decisão para comparação de programas de atenção à DRC.



3.1.1 – SELEÇÃO DE PROCEDIMENTOS

Para composição dos braços de adiamento descritos acima (que serão comparados ao Hiperdia e ao Programa de Adiamento da UERJ), será necessário inicialmente selecionar os procedimentos (intervenções terapêuticas) com evidência de eficácia relevantes conforme a informação disponível nas diretrizes nacionais e internacionais, e posteriormente escolher aqueles que constituirão o diferencial de tratamento nas diversas alternativas a serem comparadas pelo presente estudo.

Para selecionar os procedimentos a serem analisados de forma aprofundada e testados em análise de efetividade, iremos considerar três fatores principais:

- a) A relevância do fator prognóstico que é tratado ou controlado pela intervenção;
- b) O nível de evidência e eficácia da intervenção e;
- c) A efetividade potencial da tecnologia/procedimento considerando questões operacionais do SUS e do modelo de assistência ao portador de DRC atualmente em vigência no Brasil.

3.2 DIRETRIZES NACIONAIS E INTERNACIONAIS E EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS RELACIONADAS AOS PROCEDIMENTOS DE ADIAMENTO DA PROGRESSÃO DA DRC ASSOCIADA À HA E À DM UTILIZADAS PARA APOIAR AS DIRETRIZES

A National Kidney Foundation dos EUA desenvolveu o projeto “Iniciativa de Qualidade em Desfechos de Doenças Renais” (NKF – KDOQI™), com o objetivo de melhorar a assistência aos portadores da DRC nas suas diversas fases de evolução, por meio de protocolos que definem os procedimentos para adiamento da progressão da DRC. Essa iniciativa foi na verdade uma expansão de um projeto anterior – a “Iniciativa de Qualidade em Desfechos de Diálise (DOQI), criado em 1997 e reconhecido mundialmente por melhorar a assistência aos pacientes em fase dialítica. Atualmente, o KDOQI inclui doze protocolos distintos: Diabetes e doença renal crônica; Anemia na doença renal crônica; Adequação da hemodiálise; Diálise peritoneal; Acesso vascular; Manejo da anemia; Nutrição; Doença renal crônica: avaliação, classificação e estratificação; Dislipidemia; Metabolismo e doença óssea na doença renal crônica; Metabolismo e doença óssea na doença renal crônica da infância; Hipertensão e agentes anti-hipertensivos na doença renal crônica; e Doença cardiovascular no paciente em fase dialítica (disponíveis no endereço <http://www.kidney.org/Professionals/kdoqi>). Nessas diretrizes, a National Kidney Foundation apresenta detalhes sobre a metodologia e os resultados dos ensaios clínicos mais importantes que subsidiam suas recomendações.

Em 2004, a SBN lançou as “Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica”, com recomendações para o manejo do paciente com DRC, contando com capítulo específico sobre “Prevenção da Progressão da Doença Renal Crônica” (disponível em <http://www.sbn.org.br>). Nessas diretrizes nacionais, não são apresentados detalhes sobre a metodologia e resultados dos ensaios clínicos utilizados para justificar as recomendações, mas estes estudos são referenciados e podem ser analisados detalhadamente pelo leitor. Esse tipo de iniciativa promove a adoção por parte dos profissionais de saúde de medidas para o adiamento da progressão da DRC e para a redução dos desfechos mais comuns nesses pacientes (doenças cardiovasculares, DREF e óbito).

Apresentamos a seguir os principais procedimentos para diagnóstico precoce e para o adiamento da progressão da DRC recomendados pelas diretrizes da SBN e da NKF, bem como uma breve descrição dos ensaios clínicos que foram utilizados nas diretrizes para justificar tais recomendações, e o nível de evidência científica/grau de recomendação (conforme classificação apresentada no Anexo 2). Na seção 3.5 serão apresentados com mais detalhes os estudos que sustentam a indicação de IECA, ARAII e hipolipemiantes, cujos resultados serão utilizados na análise de efetividade.

3.2.1- DIAGNÓSTICO PRECOCE

3.2.1 – A - DIABETES

Com relação ao diagnóstico e screening da nefropatia diabética, o NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (2007) traz as seguintes considerações:

1) A DRC em pacientes diabéticos pode ou não representar nefropatia diabética. Na ausência de diagnóstico estabelecido, a avaliação de pacientes com diabetes e DRC deve incluir investigação de possíveis causas.

2) Pacientes com diabetes devem ser triados para DRC anualmente. O screening deve ser iniciado:

a) 5 anos depois do diagnóstico do diabetes tipo 1 (A)

Com relação à recomendação sobre o momento ideal para início do screening para DRC em pacientes com diabetes tipo 1, a diretriz da NKF sobre nefropatia diabética (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007) afirma que a maior parte das coortes longitudinais reporta aumento significativo da prevalência de microalbuminúria apenas depois de 5 anos de duração da doença. No entanto, cita um estudo que observou prevalência de microalbuminúria de 15% em pacientes com 1 a 5 anos de doença (EURODIAB IDDM Complications Study, 1994). Nessa diretriz não são apresentadas informações detalhadas sobre a metodologia ou os resultados dos estudos que falam a favor ou contra o prazo de 5 anos para início do screening para DRC nessa população.

b) a partir do diagnóstico do diabetes tipo 2 (B)

Com relação a essa recomendação, a NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007) cita o estudo “UK Prospective Diabetes Study” – UKPDS que

observou uma excreção urinária de albumina superior a 50 mg/L em 6,5% dos pacientes com diagnóstico recente de diabetes tipo 2. Apesar de utilizar esse estudo para indicar o início da triagem para DRC a partir do diagnóstico do diabetes tipo 2, essa diretriz não apresenta informações detalhadas sobre a metodologia e os resultados encontrados pelos autores.

3) O screening deve incluir:

a) medidas da razão albumina / creatinina urinária - RAC em uma amostra de urina isolada (B);

Para justificar a indicação da RAC como método de screening para DRC em pacientes diabéticos, a NFK (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007) esclarece que são comuns as variações na concentração urinária de albumina causadas pelo estado de hidratação e que essas variações interferem na interpretação de testes que mensuram a concentração urinária de albumina isoladamente. Afirma que as medidas de albumina urinária realizadas em amostras de urina de 24 horas são inconvenientes e têm pouca acurácia. Desta forma, recomenda a estimativa da RAC em amostra única de urina (colhida preferencialmente na primeira micção da manhã). A sensibilidade e especificidade da RAC são superiores a 85%, conforme a NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2000), baseada no estudo de WARRAM et. al. (1996). Na diretriz, esse estudo é apenas citado, não sendo informados detalhes sobre a metodologia e os resultados.

b) medida da creatinina sérica e estimativa do RFG (B).

A diretriz da NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007) esclarece que as evidências sobre a utilidade da estimativa do RFG como método de screening para DRC em pacientes diabéticos são menos seguras, já que muitos indivíduos com nefropatia diabética podem apresentar RFG normal ou elevado, principalmente em fases iniciais da doença. Afirma ainda que a equação do MDRD (quadro 1) para estimativa do RFG foi validada apenas em pequenos grupos de pacientes com nefropatia diabética e que, conforme IBRAHIM et. al. (2005), outras equações podem apresentar maior acurácia. Na diretriz, não são apresentados detalhes sobre a metodologia ou os resultados desse estudo.

4) Uma RAC elevada deve ser confirmada na ausência de infecção do trato urinário com duas amostras adicionais coletadas durante os próximos 3 a 6 meses (B).

a) Microalbuminúria é definida como RAC entre 30-300 mg/g.

b) Macroalbuminúria é definida como RAC > 300 mg/g.

c) 2 de 3 amostras devem mostrar microalbuminúria ou macroalbuminúria para confirmar a classificação.

A diretriz da NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007) recomenda a confirmação da RAC elevada em duas amostras adicionais, considerando que essa razão apresenta alta variabilidade que reflete múltiplos fatores associados com o surgimento de albumina na urina, tais como cetose, hiperglicemia, exercício físico, ingestão protéica, diurese e infecção do trato urinário. Considerando o exposto acima e baseada nas publicações *Standards of medical care in diabetes—2006* e MOLITCH et. al. (2004), a NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007) recomenda a confirmação da RAC elevada como descrito anteriormente, mesmo não sendo apresentados, na diretriz, detalhes sobre tais publicações.

5) Na maioria dos pacientes com diabetes, DRC deve ser atribuída a diabetes se:

a) Macroalbuminúria está presente (B) ou

A diretriz da NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007) cita as publicações de CARAMORI et. al. (2004), FIORETTO et. al. (2004), BRITO et. al. (1998) e MAUER ET. AL. (1984), nas quais biópsias de rins de pacientes com diabetes tipo 1 e macroalbuminúria mostrariam lesões avançadas com volume mesangial aumentado, espessamento da membrana basal glomerular e patologias tubulointersticiais. Não são apresentados, na diretriz, detalhes sobre a metodologia e os resultados desses estudos.

b) Microalbuminúria está presente:

- na presença de retinopatia diabética (B);

A diretriz da NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007) ressalta que a presença concomitante de retinopatia é apenas parcialmente útil para discriminar a DRC em pacientes com diabetes tipo 2, baseada em doze estudos distintos. Apresenta algumas informações relativas aos resultados dessas publicações: “Em pacientes com macroalbuminúria, o valor preditivo positivo da retinopatia diabética varia de 67 a 100% e o valor preditivo negativo varia de 20 a 84%, o que determina uma sensibilidade de 26 a 85% e uma especificidade de 13 a 100%. Para microalbuminúria, o valor preditivo positivo da retinopatia diabética é mais baixo, em torno de 45%, mas o

valor preditivo negativo é quase de 100%, o que determina uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 46 a 62%.” Desta forma, segundo a NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007), tais estudos apóiam a evidência de que a presença de retinopatia em pacientes com diabetes tipo 2 e macroalbuminúria é fortemente sugestiva de nefropatia diabética, enquanto que a ausência de microalbuminúria sugere nefropatia não diabética.

- no diabetes tipo 1 com pelo menos 10 anos de duração (A).

De acordo com a diretriz do NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007), a duração do diabetes está relacionada fortemente com a prevalência de DRC em pacientes com diabetes tipo 1 e as taxas de microalbuminúria e macroalbuminúria se elevam após 10 anos, provavelmente como reflexo da exposição glicêmica cumulativa. A NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007) cita os estudos de PERKINS et. al. (2003), GIORGINO et. al. (2004) e HOVIND et. al. (2004), de acordo com os quais pacientes com diabetes tipo 1, microalbuminúria, curta duração da diabetes, níveis baixos de RAC, melhor controle glicêmico e níveis pressóricos e lipídicos baixos seriam mais propensos a reverter para normoalbuminúria. Apesar de utilizar tais estudos para apoiar a recomendação acima, não são apresentados, na diretriz, detalhes sobre a metodologia e os resultados dessas publicações.

6) Outras causas de DRC devem ser consideradas no paciente diabético na presença de uma das seguintes circunstâncias (B):

- a) Ausência de retinopatia diabética;**
- b) RFG baixo ou com redução rápida;**
- c) Proteinúria com aumento rápido ou síndrome nefrótica;**
- d) Hipertensão refratária;**
- e) Presença de sedimento urinário ativo;**
- f) Sinais ou sintomas de outra doença sistêmica;**
- g) Redução > 30% no RFG dentro de 2-3 meses após início IECA ou ARA.**

A diretriz da NKF sobre nefropatia diabética (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007) não apresenta fundamentação científica para tal recomendação. Afirma, no entanto, que a mesma está baseada no fato da diabetes ser uma patologia bastante prevalente, e por isso a existência de nefropatia não diabética em paciente diabético não é rara.

3.2.1 – B – HIPERTENSÃO ARTERIAL

Para diagnóstico e screening da DRC em não diabéticos, a diretriz da NKF sobre avaliação, classificação e estratificação (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002) propõe a utilização dos critérios presentes na tabela 5. Segundo essa diretriz, para que possamos dizer que a DRC é secundária à HA em determinado paciente, é necessário que os critérios para doença renal citados na tabela 5 sejam obedecidos e que outras causas de nefropatia sejam excluídas (ex: doença renal policística, litíase renal, infecções de repetição, uropatias, etc).

Tabela 5 - Definição e estágios da Doença Renal Crônica

RFG (mL/min/1,73m ²)	Com lesão renal*		Sem lesão renal*	
	Com HA**	Sem HA**	Com HA**	Sem HA**
≥ 90	1	1	HA	
60-89	2	2	HA com ↓RFG	↓RFG***
30-59	3	3	3	3
15-29	4	4	4	4
< 15 (ou diálise)	5	5	5	5

As áreas sombreadas representam DRC; os números designam a fase da DRC.

* Lesão renal é definida como anormalidades patológicas ou marcadores de lesão, incluindo anormalidades em exames de sangue ou urina ou estudos de imagem.

** Hipertensão arterial – HA é definida como ≥ 140/90 em adultos e > percentil 90 para peso e gênero em crianças.

*** Pode ser normal em crianças e idosos.

Fonte: Adaptado de NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (2002)

3.2.2- CONTROLE RIGOROSO DA PRESSÃO ARTERIAL

A meta da pressão arterial em diabéticos com DRC estágios 1 a 4 e em pacientes não diabéticos com DRC deve ser < 130/80 mmHg (B).

Segundo a NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007), essa recomendação seria apoiada pelos estudos prospectivos de BAKRIS et. al. (2000), KLAG et. al. (1996) e PERRY et. al. (1995) para pacientes diabéticos, que teriam demonstrando uma forte relação entre altas taxas de PA e um risco aumentado de falência renal e de piora da função renal na nefropatia diabética. Na diretriz sobre Hipertensão e agentes hipertensivos na Doença Renal Crônica (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2004), a meta de controle pressórico (menor que 130/80 mmHg) para pacientes com doença renal crônica (com ou sem diabetes) seria justificada pelos estudos de SHULMAN et. al. (1989) e WALKER et. al. (1992). Não são apresentadas nas duas diretrizes citadas as informações sobre a metodologia e os resultados desses estudos.

Desta forma, Segundo a NKF, o controle pressórico com meta < 130/80 mmHg teria evidência B, não tendo sido informado o tamanho da eficácia de tal intervenção.

Pacientes hipertensos com diabetes e DRC nos estágios 1-4 devem ser tratados com inibidor de ECA ou ARA, usualmente em combinação com diurético (A).

Na diretriz da NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007), são apresentadas informações sobre 26 estudos que estabelecem comparações entre diversas classes de anti-hipertensivos e seu impacto na progressão da DRC. As informações incluem o tamanho da amostra, doença de base dos pacientes estudados, aplicabilidade do estudo, dados do início do estudo (média do RFG, proteinúria e média da PA), anti-hipertensivos comparados, desfechos (progressão da DRC, proteinúria, hipertrofia do ventrículo esquerdo, DCV e mortalidade) e qualidade do ensaio. A seguir apresentamos alguns desses estudos.

Segundo a NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007), LEWIS et. al. (1993) analisaram o efeito protetor renal do IECA captopril na nefropatia diabética, considerando os desfechos “progressão da doença renal” e albuminúria. Ainda segundo essa diretriz, o ensaio clínico possui boa qualidade metodológica, mas não apresentou detalhes sobre o tipo de análise estatística utilizada ou se a mesma foi realizada por intenção de tratar. O estudo randomizado controlado captopril x placebo, com 409 pacientes (207 no grupo tratamento e 202 no grupo placebo) com diabetes tipo 1 e nefropatia diabética, mostrou que a concentração sérica de creatinina duplicou (desfecho primário) em 25 pacientes no grupo captopril e em 43 pacientes no grupo

placebo ($p=0,007$), representando uma redução no risco de duplicação da creatinina de 48% no grupo captopril como um todo (IC 95% = 16 a 69%). Para o subgrupo de 102 pacientes com a concentração sérica de creatinina no início do estudo $\geq 1,5$ mg/dL, a redução do risco de desfecho primário foi de 68% (IC 95% = 39 a 83%) e para o subgrupo de 307 pacientes com a creatinina sérica $< 1,5$ mg/dL, a redução do risco foi de 33% (IC 95% = -44 a 69%). Segundo a diretriz da NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007), a observação do efeito benéfico do IECA ter sido melhor em pacientes com RFG reduzido no início do estudo possivelmente se deve ao fato de que o desfecho analisado (duplicação do nível de creatinina sérica inicial) é atingido mais rapidamente em pacientes com RFG reduzido. A média (\pm DP) do ritmo de declínio do clearance de creatinina foi de $11 \pm 21\%$ por ano no grupo captopril e $17 \pm 20\%$ por ano no grupo placebo, sendo a diferença entre os dois grupos estatisticamente significativa ($p=0,03$). Captopril foi associado à redução de 50% no risco dos desfechos combinados de óbito, diálise ou transplante, que foi independente da pequena diferença na pressão arterial entre os grupos. Segundo essa diretriz (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007), os efeitos do IECA se devem em parte a mecanismos adicionais, porque o impacto sobre a função renal foi maior do que o esperado em decorrência do controle pressórico.

Outro ensaio apresentado pela NKF é o de BRENNER et. al. (2001), considerado na diretriz como estudo de boa qualidade metodológica, no entanto sem haver menção no documento sobre detalhes da análise estatística ou se a mesma foi realizada por intenção de tratar. Segundo essa diretriz (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007), os autores conduziram ensaio clínico randomizado duplo-cego com 1513 pacientes diabéticos tipo 2 com nefropatia (751 no grupo losartan e 762 no grupo placebo), com o objetivo de avaliar o efeito do losartan, considerando o desfecho primário de duplicação da creatinina inicial, DREF ou óbito e os desfechos secundários morbidade e mortalidade por causas cardiovasculares, proteinúria e ritmo de progressão da doença renal. Um total de 327 pacientes no grupo losartan atingiram o desfecho primário, em comparação com 359 pacientes no grupo placebo (redução de risco 16%, $p=0,02$). Losartan reduziu a incidência de duplicação da creatinina sérica (redução de risco 25%, $p=0,006$) e de DREF (redução de risco 28%, $p=0,002$). O desfecho de morbidade e mortalidade cardiovascular foi similar nos dois grupos, porém a taxa de primeira hospitalização por falência cardíaca foi significativamente menor no grupo losartan (redução de risco 32%, $p=0,005$). O nível de proteinúria reduziu em 35% no

grupo losartan ($p < 0,001$ para a comparação com o placebo). Losartan foi associado com uma redução de 15,2% no declínio do RFG (média do ritmo de declínio = 4,4 ml/min/ano no grupo losartan x 5,2 ml/min/ano no grupo placebo – $p = 0,01$).

Outros estudos relevantes sobre o tema são apresentados na seção 3.5, quando analisaremos de forma aprofundada alguns ensaios clínicos sobre IECA e ARAII, cujos resultados serão utilizados na elaboração da análise de efetividade.

Podemos, então, concluir que, segundo a NKF, a utilização de IECA ou ARAII em pacientes hipertensos com diabetes e DRC nos estágios 1-4 teria evidência A e a eficácia estaria estimada em 48% (para IECA) e em 25% (para ARAII) na redução do risco de duplicação da creatinina.

Pacientes não diabéticos com DRC e razão proteína/creatinina em amostra de urina ≥ 200 mg/g, com ou sem hipertensão, devem ser tratados com IECA ou ARAII (evidência A para pacientes com PA $\geq 130/80$ mmHg, e evidência C para pacientes com PA $< 130/80$ mmHg).

Dezenove estudos são apresentados na diretriz da NKF sobre hipertensão e agentes anti-hipertensivos (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2004) e da SBN (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2004) para fundamentar a escolha do IECA e do ARAII no tratamento de pacientes hipertensos com nefropatia não diabética. Assim como para pacientes diabéticos, a NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2004) apresenta em sua diretriz informações que incluem o número da amostra, doença de base dos pacientes estudados, aplicabilidade do estudo, dados do início do estudo (média do RFG, proteinúria e média da PA), anti-hipertensivos comparados, desfechos (progressão da DRC, proteinúria, hipertrofia do ventrículo esquerdo, DCV e mortalidade) e qualidade do ensaio. A seguir apresentamos informações sobre alguns desses estudos.

Segundo a NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2004), MASCHIO et. al. (1996) desenvolveram estudo para avaliar o efeito do IECA benazepril na evolução da doença renal crônica em pacientes não diabéticos. Segundo essa diretriz (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2004), o estudo apresenta boa qualidade metodológica e considera o desfecho “progressão da doença renal”, mas não há informações no documento sobre a análise estatística e se a mesma foi realizada por intenção de tratar. Segundo a diretriz (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2004),

os autores acompanharam 583 pacientes com doença renal crônica por diversas causas (300 no grupo benazepril e 283 no grupo placebo). Ao final de três anos, 31 pacientes no grupo benazepril e 57 pacientes no grupo controle atingiram desfecho primário (duplicação da creatinina sérica ou necessidade de diálise) – $p < 0,001$). No grupo benazepril, a redução do risco de atingir o desfecho foi de 53% no grupo completo, 71% entre pacientes com insuficiência renal leve e 46 % entre pacientes com insuficiência renal moderada. A diretriz da NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2004) ressalta que o efeito benéfico do IECA foi preservado após ajuste para controle pressórico.

Outro ensaio randomizado duplo cego citado pela NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2004) é o de NIELSEN et. al. (1997), não sendo apresentado no documento detalhes metodológicos ou informações sobre análise por intenção de tratar. Os autores avaliaram 93 pacientes hipertensos durante 12 semanas comparando o efeito do enalapril (IECA) x losartan (ARAII). Observaram que a razão albumina urinária / creatinina foi significativamente reduzida durante o uso do losartan, de 1,14 para 0,81 mg/mmol, assim como durante uso do enalapril, de 0,95 para 0,73 mg/mmol, ambos com $p < 0,05$. Concluíram que o losartan reduz albuminúria pelo menos de forma tão eficaz quanto o enalapril.

Em resumo, segundo a NKF, o uso de IECA ou ARA II em pacientes não diabéticos com DRC e razão proteína/creatinina em amostra de urina ≥ 200 mg/g teria evidência A para pacientes com PA $\geq 130/80$ mmHg e a eficácia estaria estimada em 53% para IECA para o desfecho duplicação da creatinina ou necessidade de diálise e em 29% para ARA II na redução da razão albumina urinária / creatinina.

3.2.3- CONTROLE RIGOROSO DA GLICEMIA

A meta de glicohemoglobina A1c para pacientes diabéticos deve ser < 7,0%, independente da presença ou não de DRC (A).

Na diretriz da SBN (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2004), as metas estabelecidas para o controle glicêmico são de glicemia de jejum entre 80 e 120 mg/dl, fundamentadas pelo estudo DCCT (1993). Na diretriz da NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007) são apresentadas informações sobre sete ensaios para pacientes com diabetes tipo 1 e cinco ensaios para pacientes com diabetes tipo 2 que fundamentam a recomendação de meta de glicohemoglobina < 7%. As informações

incluem duração do estudo, tamanho da amostra, média do RFG, albuminúria, aplicabilidade, tratamento utilizado nos dois braços do estudo, desfecho, valor p e qualidade do ensaio. A seguir apresentamos alguns desses estudos.

Segundo as duas diretrizes (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2004), o ensaio clínico coordenado pelo “The Diabetes Control and Complications Trial Research Group” - DCCT (1993) seria utilizado para apoiar a meta de controle glicêmico na nefropatia diabética. Segundo a NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007), o estudo contou com 1441 pacientes diabéticos tipo 1, período de acompanhamento médio de 6,5 anos, e considerou os desfechos de microalbuminúria e macroalbuminúria. Os resultados demonstraram a redução do risco de microalbuminúria em 39% e de macroalbuminúria em 54%, em decorrência do controle rigoroso da glicemia. O efeito do tratamento intensivo de reduzir o risco de microalbuminúria foi mantido em subgrupos definidos de acordo com idade, sexo, duração da diabetes, pressão arterial média, valor da hemoglobina glicosilada, ingestão protéica e história de tabagismo.

Outro ensaio clínico randomizado utilizado pela NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007) para apoiar a recomendação de meta de controle glicêmico foi aquele desenvolvido pela “UKPDS Group” (1998). Segundo a diretriz, o estudo buscou comparar, em pacientes com diagnóstico recente de diabetes tipo 2, os efeitos do controle intensivo da glicemia com sulfoniluréias ou insulina x tratamento convencional com dieta, considerando como desfechos as complicações micro e macrovasculares do diabetes. Foram avaliados durante 10 anos três grandes grupo de desfechos: 1- Qualquer desfecho relacionado a DM: morte súbita, morte por hiperglicemia ou hipoglicemia, IAM fatal ou não fatal, angina, ICC, AVC, amputação, hemorragia vítrea, retinopatia com necessidade de fotocoagulação, cegueira unilateral ou extração de catarata; 2- Morte relacionada a DM: morte por IAM, AVC, doença vascular periférica, doença renal, hiperglicemia ou hipoglicemia e morte súbita; 3- óbito por qualquer causa. Comparado com o grupo convencional, o risco no grupo de tratamento intensivo foi 12% menor para desfechos relacionados a DM; 10% menor para qualquer óbito relacionado a DM; e 6% menor para óbito por qualquer causa. Grande parte da redução do risco para qualquer dos desfechos relacionados à DM foi devida à redução de 25% do risco de desfechos por doença microvascular.

Podemos concluir que, segundo a NKF e a SBN, o controle glicêmico com meta de glicohemoglobina A1c < 7,0% teria evidência A e a eficácia estaria estimada

em 39% na redução do risco de microalbuminúria e em 54% na redução do risco de macroalbuminúria.

3.2.4 - ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL (RESTRICÇÃO PROTÉICA)

Para pacientes diabéticos com DRC (estágios 1 a 4), recomenda-se limitar a ingestão protéica em 0,8 gramas de proteína/kg/dia (B).

Nove estudos chave fundamentam a indicação de restrição protéica em pacientes com nefropatia diabética na diretriz da NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007), onde são apresentadas informações sobre duração do estudo, tamanho da amostra, média do RFG, albuminúria, aplicabilidade, tratamento utilizado nos dois braços do estudo, desfecho, valor p e qualidade do ensaio.

Um dos ensaios clínicos randomizados citados na diretriz da NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007) é o de HANSEN et. al. (2002). Segundo a diretriz, os autores compararam os efeitos de uma dieta com baixa ingestão protéica com uma dieta convencional (0,89 x 1,02 gramas de proteína/kg/dia), observando um grupo de 82 pacientes diabéticos tipo 1 com DRC, com 41 indivíduos em cada grupo. Os desfechos analisados (DREF ou óbito) ocorreram em 27% dos pacientes no grupo de dieta usual e em 10% no grupo de baixa ingestão protéica (p=0,042). O risco relativo de morte ou DREF foi de 0,23 para pacientes tratados com a dieta de baixa ingestão protéica, após ajuste para a presença de doença cardiovascular.

As recomendações dietéticas para pacientes com DRC são: a. Ingestão protéica de 0,75 g/kg/d nos pacientes com $FG \geq 30$ mL/min/1,73 m² e de 0,6 g/kg/d nos pacientes com $FG < 30$ mL/min/1,73 m²; e b. Ingestão energética >30-35 kcal/kg/d. (A)

A SBN (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2004) apresenta recomendações mais restritivas para níveis de filtração glomerular mais baixos ($FG < 30$ mL/min/1,73 m²), que coincidem com orientações da NKF: “Em indivíduos com DRC (RFG < 25 mL/min) que não estejam sendo submetidos a tratamento dialítico, recomenda-se a restrição da ingestão protéica em 0,60 gramas de proteína/kg/dia. Para pacientes que não toleram ou não conseguem manter ingestão calórica adequada com tal

dieta, recomenda-se ingestão protéica de 0,75 gramas de proteína/kg/dia” apresentadas na diretriz sobre nutrição (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2000).

Concluimos que, segundo a NKF, a restrição protéica em 0,8 gramas de proteína/kg/dia em pacientes diabéticos com DRC (estágios 1 a 4) teria evidência B e eficácia estimada em 63% na redução do risco de DREF ou óbito. Além disso, segundo a NKF e a SBN, uma restrição ainda mais rigorosa (0,75 g/kg/d se FG 30 mL/min/1,73 m² e 0,6 g/kg/d se FG <30 mL/min/1,73 m²) em pacientes com DRC teria evidência A, não tendo sido informado na diretriz o tamanho da eficácia.

3.2.5 - TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA

Pacientes com diabetes e DRC devem ser tratados de acordo com os atuais protocolos para grupo de alto risco.

Segundo a diretriz da NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007), em pacientes diabéticos com DRC, o risco de DCV está drasticamente aumentado. Segundo essa diretriz, em particular para pacientes com micro ou macroalbuminúria, o risco de DCV é 2 a 4 vezes maior do que em pacientes com normoalbuminúria (DINEENN et. al., 1997).

A meta de LDL para pessoas com diabetes e DRC estágios 1-4 é < 100 mg/dL; < 70 mg/dL é uma opção terapêutica (B).

Pacientes com diabetes, DRC estágios 1-4 e LDL ≥ 100 mg/dl devem ser tratados com estatinas (B).

A diretriz da NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007) baseia tais recomendações na publicação de TONELLI et. al. (2005). Segundo a diretriz, o estudo foi realizado com o objetivo de avaliar se a pravastatina é capaz de reduzir o risco de evento cardiovascular primário ou recorrente em pacientes diabéticos com DRC, utilizando dados de três ensaios randomizados comparando a pravastatina com placebo. De 19737 pacientes, 4099 (20,8%) apresentavam DRC, mas não DM; 873 (4,4%) apresentavam DM apenas, e 571 (2,9%) apresentavam ambos diagnósticos. Após período médio de acompanhamento de 64 meses, a incidência de evento primário foi menor em indivíduos sem DM ou DRC (15,2%), intermediária em pacientes apenas com DRC (18,6%) ou apenas DM (21,3%), e maior em indivíduos com ambos

diagnósticos (27,0%). A pravastatina reduziu o risco de desfecho primário com intensidade semelhante entre os subgrupos definidos pela presença ou ausência de DRC ou DM. A pravastatina foi associada com redução significativa de evento primário de 25% em pacientes com DRC e DM e de 24% em pacientes sem nenhuma dessas patologias. No entanto, a redução absoluta do risco de evento primário como resultado do uso da pravastatina foi maior em pacientes com DM e DRC (6,4%) e menor em indivíduos sem essas doenças (3,5%). Os achados do estudo se limitam a pacientes com DRC em estágios 2 e 3. Outros estudos relevantes sobre o tema são apresentados na seção 3.5.

Tratamento com estatina não deve ser iniciado em pacientes com diabetes tipo 2 em hemodiálise que não apresentem uma indicação cardiovascular específica para o tratamento.

A NKF (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2007) baseia tal recomendação no ensaio de WANNER et. al. (2004), estudo prospectivo randomizado duplo-cego multicêntrico com 1255 indivíduos com diabetes tipo 2 em hemodiálise randomizados em grupo de tratamento com atorvastatina 20 mg/dia (619 pacientes) ou placebo (636 pacientes). Segundo a diretriz, ao final de quatro semanas de tratamento, houve redução do LDL em 42% no grupo tratamento e 1,3% no grupo placebo. No entanto, durante os quatro anos de seguimento, 226 pacientes no grupo tratamento atingiram o desfecho primário (composto por morte por DCV, IAM não fatal e AVC fatal ou não fatal), enquanto 243 pacientes apresentaram o mesmo desfecho no grupo placebo (RR = 0,92; IC95% = 0,77 a 1,10; p = 0,37). A atorvastatina não influenciou no desfecho primário combinado, exceto para AVC fatal (RR = 2,3; IC95% = 1,05 a 3,93; p=0,04).

Podemos então concluir que, segundo a NKF, o tratamento da dislipidemia com meta de LDL < 100 mg/dL para pessoas com diabetes e DRC estágios 1-4 teria evidência B e a eficácia estaria estimada em 25% na redução do risco de evento primário cardiovascular.

3.2.6 - TRATAMENTO DA ANEMIA

Iniciar tratamento com eritropoetina nos pacientes portadores de doença renal crônica que permanecem anêmicos após correção e/ou excluir outras causas de anemia. (A)

Segundo a SBN (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2004), tal recomendação é apoiada pelos estudos de SCHÄRER et. al. (1993) e KURIYAMA et. al. (1997), que demonstram que o uso de eritropoetina melhora significativamente a qualidade de vida de pacientes em fase pré-dialítica e é capaz de promover a desaceleração da progressão da doença. Na diretriz não são apresentados detalhes sobre a metodologia ou resultados do estudo.

Outro estudo relevante sobre o tema é o de JUNGERS et. al. (2001), que compararam retrospectivamente dois grupos de pacientes com doença renal crônica em fase pré-dialítica: o primeiro composto por 20 pacientes com diagnóstico de DRC e anemia, e que receberam eritropoetina durante o tratamento; o segundo composto por 43 pacientes com similar nível de RFG, mas sem anemia, para os quais não foi prescrito eritropoetina. No grupo tratado com eritropoetina, a taxa de declínio do RFG passou de $0,36 \pm 0,16$ nos 24 meses precedentes para $0,26 \pm 0,15$ ml/min/mês após início do tratamento. Não foi encontrada variação significativa na taxa de declínio do RFG no grupo não tratado com eritropoetina. O tempo de duração até o início da diálise foi de $16,2 \pm 11,9$ meses no grupo tratado, e $10,6 \pm 6,1$ meses no grupo que não recebeu a medicação.

Resumindo, segundo a SBN, o uso da eritropoetina nos pacientes portadores de DRC que permanecem anêmicos após correção e/ou exclusão de outras causas de anemia teria evidência A, não tendo sido informado o tamanho da evidência.

3.2.7 - INTERRUPÇÃO DO TABAGISMO

Pacientes com doença renal crônica devem ser incentivados a interromper o hábito do tabagismo (C).

Na diretriz da SBN (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2004), a recomendação de interrupção do hábito do tabagismo está fundamentada nos estudos de CHASE et. al. (1995), STEGMAYR et. al. (1997) e SAWICKI et. al. (1994), que demonstram que o fumo está associado à proteinúria mais severa e que parar de fumar

retarda a progressão da DRC em pacientes diabéticos, embora o mesmo não esteja demonstrado para pacientes não diabéticos. Na diretriz não são apresentados detalhes sobre a metodologia ou resultados do estudo.

Outro estudo relevante sobre o tema é o de CHUAHIRUN et. al. (2004), que determinaram o curso da excreção urinária de marcadores de lesão renal em pacientes diabéticos tipo 2, com ou sem macroalbuminúria, mas com nível sérico de creatinina normal, durante 6 meses, em uso de IECA e controle pressórico. Compararam essa evolução em fumantes e não-fumantes com normo, micro e macroalbuminúria (157 pacientes) e em resposta à interrupção do tabagismo em uma coorte separada com microalbuminúria (80 pacientes). A excreção urinária de fator de crescimento transformante β -1 aumentou em pacientes fumantes com macroalbuminúria, mas não aumentou nos pacientes fumantes sem macroalbuminúria. Na coorte de pacientes com microalbuminúria, o ritmo de mudança do fator de crescimento transformante β -1 não diferiu entre não fumantes e os que interromperam o tabagismo ($0,093 \times -0,123$ ng/g de creatinina / semana, p não significativo), mas foi maior entre os fumantes (0,970) quando comparado aos não-fumantes ($p=0,017$). Concluíram que o tabagismo exacerba a lesão renal em diabéticos tipo 2, a despeito do uso de IECA e do controle pressórico, e que a interrupção desse hábito em pacientes com microalbuminúria reduz a progressão de lesão renal causada pelo tabagismo.

Podemos concluir que, segundo a SBN, o incentivo à interrupção do tabagismo em pacientes com DRC teria evidência C, não tendo sido informado o tamanho da eficácia.

3.2.8 – INDICAÇÃO DE TRS

Segundo a SBN (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2004), a terapia dialítica deve ser iniciada a partir da identificação das manifestações da síndrome urêmica (Quadro 2), que constituem indicações inequívocas de diálise e que, em geral, ocorrem em pacientes com $FG < 10$ ml/min. A recomendação da SBN (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2004) está baseada no estudo de BONOMINI et. al. (1985) que observaram maior probabilidade de sobrevida em 12 anos em pacientes que iniciaram a diálise crônica com depuração de creatinina endógena maior que 10 ml/min, comparando-se àqueles que iniciaram esse tratamento com níveis inferiores a 4 ml/min.

Quadro 2 – Indicações inequívocas para o início da terapia dialítica, segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (2004)

- Pericardite
- Hipervolemia refratária a diuréticos
- Hipertensão arterial refratária às drogas hipotensoras
- Sinais e sintomas de encefalopatia
- Sangramentos atribuíveis à uremia
- Náuseas e vômitos persistentes
- Hipercalemia não controlada
- Acidose metabólica não controlada

3.3 - FATORES DE RISCO E FATORES PROGNÓSTICOS RELACIONADOS COM A PROGRESSÃO DA DRC E OUTROS DESFECHOS RELEVANTES

Para tornar possível uma análise aprofundada de estudos de eficácia e efetividade de procedimentos de adiamento da DRC, foi necessário antes analisar os possíveis fatores de confundimento que poderiam interferir na progressão da DRC. Para isso, foi realizada uma busca bibliográfica de fatores de risco e fatores prognósticos relacionados à perda da função renal.

Inicialmente foi construído um protocolo para análise de estudos sobre fatores e risco e fatores prognósticos, com os seguintes critérios para análise:

- a) Tipo de estudo: incluir apenas os estudos prospectivos
- b) Tempo de seguimento: incluir os estudos com tempo superior a 5 anos
- c) População estudada: diabéticos e/ou hipertensos, com doença renal crônica instalada com RFG entre 30 a 90 ml/min (fases N2 e N3)
- d) Tamanho da amostra: significativo de acordo com a prevalência do fator analisado
- e) Fatores de inclusão: diabetes e/ou hipertensão, DRC nas fases N2 ou N3, proteinúria (excreção urinária de albumina > 30 mg/24 horas), faixa etária de 18 a 70 anos
- f) Fatores de exclusão: Diagnóstico ou exames sugestivos de doença renal primária, gravidez, DRC nas fases N1, N4 e N5, ausência de proteinúria, crianças e idosos maiores de 70 anos, usuários de corticosteróides, anti-inflamatórios não esteróides ou imunossupressores nos últimos 6 meses.
- g) Desfechos: Taxa de declínio do RFG, aumento da creatinina sérica, redução da albuminúria, início da fase final da DRC, óbito.
- h) Medidas de desfecho: Mensuração do clearance de creatinina ou estimativa do RFG a partir da creatinina sérica utilizando as fórmulas Cockcroft-Gault ou MDRD, medida da razão albumina/creatinina urinária em amostra única de urina, fase final da DRC conforme definição da NKF (2002) – pacientes tratados com diálise ou transplante independente do RFG.
- i) Tipo de análise: multivariada

j) Perdas: as perdas não devem ser significativas do ponto de vista quantitativo ou qualitativa, tendo em vista a análise dos desfechos.

k) Análise estatística: considerar relevantes estudos com $OR \geq 2,0$ (grupo exposto x grupo não exposto) ou com correlação linear significativa ($p < 0,05$) considerando o fator de risco *versus* desenvolvimento de DRC ou o fator prognóstico *versus* progressão da DRC.

Em seguida foi realizada a busca bibliográfica considerando os seguintes termos preliminares: “predictor”, “progression”, “prognostic”, “risk factors”, “renal insufficiency”, “renal disease”, “chronic kidney disease”, “kidney disease”. A partir dos termos preliminares foram definidos os termos MESH¹ e termos livres (tabela 6).

Tabela 6 – Descrição de termos preliminares, termos MESH e termos livres da pesquisa bibliográfica de estudos sobre fatores de risco e fatores prognósticos

TERMOS PRELIMINARES	TERMOS MESH	TERMOS LIVRES
Renal insufficiency	Renal insufficiency, chronic	-----
Renal disease	Kidney failure, chronic	-----
Kidney disease	Kidney failure, chronic Kidney diseases	-----
Chronic kidney disease	Kidney failure, chronic	-----
Predictor	-----	Predictor
Progression	Disease progression	-----
Prognostic	-----	Prognostic
Risk factors	Risk factors	-----

Foram definidos os seguintes limites para a busca bibliográfica:

- a) Datas: publicados nos últimos 40 anos
- b) Humans or Animals: humans

1) MeSH (Medical Subject Headings) é um vocabulário controlado usado na indexação dos artigos no MEDLINE. O vocabulário MeSH provê uma forma consistente de recuperar informação que pode aparecer de diferentes formas terminológicas para descrever o mesmo conceito.

Em seguida foi realizada a descrição dos “queries”² com termos buscados com operadores booleanos associados e resultados obtidos (tabela 7).

Tabela 7 – Descrição dos “queries” com termos buscados com operadores booleanos associados e resultados obtidos para estudos sobre fatores de risco e fatores prognósticos

Data da busca: 16/11/2008

QUERY	SEARCH	RESULTS
#1	Renal insufficiency, chronic[Mesh]	2997
#2	Kidney failure, chronic[Mesh]	2966
#3	Kidney diseases[Mesh]	13279
#4	#1 OR #2 OR #3	13279
#5	Predictor	2873
#6	Disease progression[Mesh]	3394
#7	Prognostic	5304
#8	Risk factors[Mesh]	18363
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	23727
#10	#4 AND #10	888

Dos 888 estudos identificados, 76 eram ensaios clínicos controlados ou estudos prospectivos. Destes foram selecionados os estudos descritos abaixo e para os quais foi aplicado o protocolo descrito anteriormente.

Com o objetivo de identificar os fatores de risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética, GALL et. al. (1997) realizaram estudo observacional prospectivo. Acompanharam 191 pacientes diabéticos brancos não insulino dependentes e com normoalbuminúria e observaram o surgimento de microalbuminúria persistente (30 – 299 mg/24 horas em dois de três coletas consecutivas) ou macroalbuminúria persistente (≥ 300 mg/24 horas). Após análise multivariada, foram identificados os seguintes fatores de risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética: taxa de excreção urinária de albumina elevada na entrada do estudo (RR=11,1; IC 95%: 3,4 a 35,9;

2) Clinical Queries: recurso para localização de estudos clínicos / revisões sistemáticas no MEDLINE.

$p < 0,0001$), sexo masculino (RR=2,6 – 1,2 a 5,4 – $p < 0,02$), presença de retinopatia (RR=2,4 – 1,3 a 4,7 – $p < 0,01$), elevação do colesterol sérico (RR=1,4 – 1,1 a 1,7 – $p < 0,01$), concentração de hemoglobina A1c (RR=1,2 – 1,0 a 1,4 – $p < 0,05$) e idade (RR=1,07 – 1,02 a 1,12 – $p < 0,01$).

HOVING et. al. (2004) buscaram identificar os fatores de risco para nefropatia em pacientes com diabetes tipo 1. Acompanharam 286 pacientes com normoalbuminúria em estudo prospectivo e observaram, assim como GALL et. al. (1997), o surgimento de microalbuminúria persistente (30 – 300 mg/24 horas em dois de três coletas consecutivas) ou macroalbuminúria persistente (≥ 300 mg/24 horas). Após análise multivariada, identificaram os seguintes fatores de risco para o surgimento de micro ou macroalbuminúria persistentes: aumento da excreção urinária de albumina (RR=3,78; IC 95% = 1,57 a 9,13), sexo masculino (RR=2,41; IC 95% = 1,43 a 4,06), aumento da pressão arterial média (RR=1,38; IC 95% = 1,20 a 1,57) e aumento da hemoglobina A1c (RR=1,18; IC 95% = 1,04 a 1,32).

Em ensaio clínico randomizado sobre prevenção primária de doença coronariana com gemfibrozil, MANTTARI et. al. (1995) estudaram 2702 homens adultos com dislipidemia sem doença renal e observaram o surgimento de elevação de creatinina sérica durante período de 5 anos. Os resultados mostraram que pacientes com elevada relação LDL/HDL apresentaram declínio da função renal 20% mais rápido que os pacientes com relação LDL/HDL < 3.2 . No entanto, um declínio acelerado na função renal foi detectado especialmente em pacientes com elevação de pressão arterial e dislipidemia simultaneamente.

HUNSICKER et al (1997) avaliaram os preditores para a progressão da DRC no MDRD. Nesse estudo, foram incluídos 840 pacientes com nefropatias de diversas etiologias e em fases mais adiantadas da doença (FG inicial variando de 15 a 55 ml/min/1,73m²) que foram acompanhados pelo período de até 3 anos e meio (tempo de acompanhamento médio de 2,3 anos). Esse estudo apresenta uma investigação exaustiva sobre quais fatores de base são individualmente preditores da progressão da DRC e também aqueles que conjuntamente contribuem para uma evolução mais acelerada da doença. Após análise multivariada, seis fatores foram identificados como preditores independentes para um declínio mais acelerado do RFG: excreção elevada de proteína na urina, diagnóstico de doença renal policística, baixa transferrina sérica (anemia), pressão arterial média alta, raça negra e nível baixo de lipoproteína de alta densidade - HDL. Verificou-se que todas essas variáveis reunidas explicam cerca de 34,5% da

variância do declínio do RFG nos pacientes menos graves (RFG = 25 a 55 ml/min/1.73 m²) e 33,9% nos mais graves (RFG = 13 a 24 ml/min/1.73 m²). Nesse estudo, os mesmos fatores foram preditores significantes e independentes para o desfecho de tempo até a insuficiência renal ou DREF.

Outro estudo realizado posteriormente na Dinamarca também verificou o nível de colesterol como sendo preditor independente da progressão da nefropatia diabética a partir dos dados de 301 pacientes com diabetes do tipo 1, acompanhados por até 7 anos. A análise univariada demonstrou uma correlação positiva significativa entre o declínio do RFG e o colesterol sérico (HOVIND et al, 2001). Nesse caso, os pacientes estavam em estágio da DRC mais precoce que no estudo do MDRD (média do RFG basal 89±28 ml/min/1,73m²) com média de idade 36 ± 11 anos. Na análise multivarida foi observada associação entre o declínio do RFG e as variáveis: pressão arterial média, albuminúria, hemoglobina glicosilada A1c (relacionada ao controle glicêmico) e colesterol sérico (R² ajustado =0,29, p≤0,001). Este modelo conseguiu explicar cerca de 29% da variância do declínio de GFR com quatro variáveis, dentre as quais três coincidem com o estudo de HUNSICKER et al (1997).

ROSSING et. al. (2004) realizaram estudo observacional prospectivo com 227 pacientes diabéticos tipo 2 e nefropatia, durante período médio de 6,5 anos. Avaliaram os desfechos ritmo de declínio do RFG, risco de duplicar o nível sérico de creatinina ou atingir a fase final da doença (DREF) e mortalidade, usando fatores de risco potenciais na entrada do estudo e durante o seguimento. A média do declínio do RFG foi de 5,2 mL/min/ano. Em análise multivariada, níveis elevados no início do estudo de albuminúria, pressão arterial sistólica – PAS, hemoglobina A1c, RFG, idade e grau de retinopatia diabética foram significativamente associados ao aumento na taxa de declínio do RFG (R²ajustado= 0,24). Durante o seguimento, elevação da albuminúria, da pressão sistólica e da hemoglobina A1c, valores mais baixos de hemoglobina, tabagismo pesado e presença de retinopatia diabética foram significativamente associados a declínio do RFG (R²ajustado= 0,24). Durante o seguimento, 63 pacientes atingiram o dobro do nível sérico de creatinina ou desenvolveram DREF, e 79 pacientes morreram, principalmente devido a doenças cardiovasculares. Níveis basais elevados de albuminúria (RR=7,35), hemoglobina A1c (RR=1,48), e pressão sistólica (RR=1,23), junto com níveis menores de RFG (RR=0,86) e hemoglobina (RR=0,75), foram significativamente associados a redução do tempo para duplicação do nível sérico de creatinina ou DREF. Níveis basais elevados de albuminúria (RR=2,56), hemoglobina

A1c (RR=1,24), pressão sistólica (RR=1,14) e idade (RR=1,82) foram significativamente associados a mortalidade aumentada.

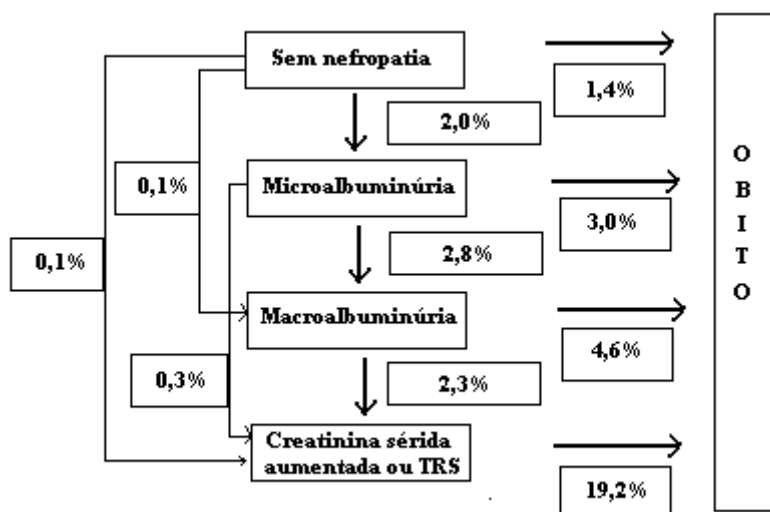
BREYER et. al. (1996) realizaram estudo prospectivo, duplo-cego, com 409 pacientes insulino-dependentes com DRC, para determinar preditores de perda de função renal. Os fatores de risco independentes para progressão foram diagnóstico da DM em idade mais avançada, presença de edema, pressão arterial média aumentada (Risco Relativo Ajustado = 1,2 para cada 5 mmHg de aumento na pressão arterial média) e eletrocardiograma alterado. Algumas características laboratoriais também foram preditivas para progressão da nefropatia: hematócrito baixo, glicemia elevada, proteinúria elevada, assim como creatinina sérica aumentada, particularmente em face de albumina sérica normal.

TIERNEY et. al. (1989) observaram 6880 pacientes hipertensos tratados por pelo menos por 1 ano (média de seguimento de 5,2 anos). No grupo, a média de idade era de 55,8 anos, 70% eram mulheres, 72% negros e 41% diabéticos. Função renal reduzida, definida como creatinina sérica igual ou maior que 2 mg/dL, ocorreu em 18,1% dos pacientes. Após realização de regressão logística multivariada, diabetes, controle glicêmico, níveis de pressão sistólica, ICC e sexo masculino foram apontados como indicadores de decréscimo da função renal. Os resultados sugeriram que o controle glicêmico e pressórico poderia reduzir a frequência de lesão renal. No entanto, quando essas variáveis foram controladas, os negros apresentavam risco quase duas vezes maior (risco 91% maior) de disfunção renal do que os brancos ($p < 0,0001$).

Os estudos analisados permitem concluir que os principais fatores prognósticos associados com a progressão da DRC associada à HA e à DM são: idade, sexo, raça, proteinúria, níveis aumentados de pressão arterial, hiperglicemia, dislipidemia, anemia e tabagismo.

Quanto aos fatores prognósticos para o desfecho óbito na DRC associada à HA e à DM, vários estudos, como o de ADLER et. al. (2003), apontam a DCV como a principal causa de morte nesses pacientes. Nesse estudo com pacientes diabéticos tipo 2, taxas de óbito e de progressão para macroalbuminúria foram iguais no estágio de microalbuminúria. No entanto, no estágio de macroalbuminúria, a taxa de óbito ultrapassou a de progressão da doença renal. Os autores concluíram que um número maior de pessoas que atingem o estágio 3 morrem, primariamente de doença cardiovascular, do que progridem para falência renal, especialmente se eles também têm diabetes (figura 6).

Figura 6 – Taxas anuais de transição entre os estágios de nefropatia e para óbito por qualquer causa



Fonte: Adaptado de Adler et. al., 2003

Segundo a NKF, a prevalência aumentada de DCV em pacientes com DRC se deve provavelmente a:

- prevalência mais alta de condições que reconhecidamente são fatores de risco para DCV na população em geral (fatores de risco tradicionais para DCV);
- fatores hemodinâmicos e metabólicos característicos da DRC (fatores de risco para DCV relacionados à DRC) (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002).

Com conclusões semelhantes às de ADLER et. al. (2003), KEITH et al (2004) desenvolveram estudo prospectivo com 27.998 pacientes com RFG < 90 e > 15 ml/min (em duas medidas com intervalo mínimo de 90 dias) acompanhados por 5 anos. Os pacientes foram classificados conforme estágio da DRC da seguinte forma: fase 2 = 777 pacientes (RFG de 15 a 29) e fase 3 = 11.278 pacientes (RFG de 30 a 59). Dentre os pacientes com RFG de 60 a 89 (fase 4), 14.295 pacientes foram excluídos porque não possuíam mensuração de proteinúria, 1.741 pacientes apresentavam proteinúria 1+ ou maior no exame de urina e 14.202 não apresentavam proteinúria e foram mantidos no estudo para comparação. O grupo controle foi pareado por sexo e idade na proporção 1:1. Enquanto a taxa de início de terapia substitutiva (diálise ou transplante) foi de 1,1%, 1,3% e 19,9% nos estágios 2, 3 e 4, a taxa de óbito foi de 19,5%, 24,3% e 45,7%, nas respectivas fases. Insuficiência cardíaca congestiva, coronariopatia, diabetes e anemia foram mais prevalentes entre os pacientes que morreram. Pacientes com DRC

apresentaram mais doenças, principalmente anemia (14,5% x 0,1%) e insuficiência cardíaca congestiva - ICC (10,4% x 5,2%), quando comparados com o grupo controle. Os autores concluíram que os esforços para reduzir a mortalidade nessa população devem focar o tratamento e a prevenção de ICC, coronariopatia, diabetes e anemia.

Os estudos descritos acima permitem concluir que as doenças cardiovasculares (ICC e coronariopatia), a própria DM como doença de base e a presença de anemia são importantes fatores prognósticos para óbito em pacientes com DRC.

Na análise dos estudos sobre eficácia e efetividade dos procedimentos de adiamento, esses fatores prognósticos foram considerados, no sentido de avaliar a possibilidade de distorção dos resultados apresentados, pela ocorrência de viés e confundimento.

3.4 – SELEÇÃO DE PROCEDIMENTOS DE ADIAMENTO DA DRC PARA ANÁLISE NO PRESENTE ESTUDO

3.4.1 – IDENTIFICAÇÃO DE PROCEDIMENTOS COM EVIDÊNCIA E EFICÁCIA RELEVANTES

Após análise sucinta dos procedimentos preconizados nas diretrizes da NKF e SBN para o adiamento da DRC associada à HA e à DM, identificamos aqueles para os quais há evidências relevantes (nível de evidência A ou B, segundo Anexo 2) e eficácia superior a 20%, segundo o documento correspondente (vide referências dos ensaios que apóiam as recomendações na seção 3.2). Abaixo apresentamos um resumo desses procedimentos, acompanhados das diretrizes que os preconizam:

1) A meta da pressão arterial em diabéticos com DRC estágios 1 a 4 e em pacientes não diabéticos com DRC deve ser < 130/80 mmHg (B).

Diretrizes: NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (2007) / NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (2004).

2) Pacientes hipertensos com diabetes e DRC nos estágios 1-4 devem ser tratados com inibidor de ECA ou ARA, usualmente em combinação com diurético (A).

Diretriz: NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (2007).

3) Pacientes não diabéticos com DRC e razão proteína/creatinina em amostra de urina ≥ 200 mg/g, com ou sem hipertensão, devem ser tratados com IECA ou ARAII (evidência A para pacientes com PA $\geq 130/80$ mmHg).

Diretriz: NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (2004).

4) A meta de glicohemoglobina A1c para pacientes diabéticos deve ser < 7,0%, independente da presença ou não de DRC (A).

Diretrizes: SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (2004) / NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (2007).

5) Para pacientes diabéticos com DRC (estágios 1 a 4), recomenda-se limitar a ingestão protéica em 0,8 gramas de proteína/kg/dia (B). As recomendações dietéticas para pacientes com DRC são: a. Ingestão protéica de 0,75 g/kg/d nos

pacientes com $FG \geq 30$ mL/min/1,73 m² e de 0,6 g/kg/d nos pacientes com $FG < 30$ mL/min/1,73 m²; e b. Ingestão energética >30-35 kcal/kg/d. (A).

Diretrizes: NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (2000) / NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (2007) / SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (2004).

6) A meta de LDL para pessoas com diabetes e DRC estágios 1-4 é < 100 mg/dL; < 70 mg/dL é uma opção terapêutica (B). Pacientes com diabetes, DRC estágios 1-4 e LDL ≥ 100 mg/dl devem ser tratados com estatinas (B).

Diretriz: NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (2007).

7) Iniciar tratamento com eritropoetina nos pacientes portadores de doença renal crônica que permanecem anêmicos após correção e/ou excluir outras causas de anemia (A).

Diretriz: SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (2004).

3.4.2 – SELEÇÃO DE PROCEDIMENTOS PARA ANÁLISE NO PRESENTE ESTUDO

Tendo identificado os procedimentos com evidência e eficácia relevantes conforme dados disponíveis nas diretrizes nacionais e internacionais, selecionamos aqueles que serão objeto de análise aprofundada sobre seus efeitos para o adiamento da progressão da DRC e que farão parte da análise de efetividade.

Para selecionar os procedimentos a serem analisados de forma aprofundada e testados em análise de efetividade, consideramos três fatores principais:

a) A relevância do fator prognóstico que é tratado ou controlado pela intervenção

Procuramos identificar os principais fatores prognósticos para progressão da DRC, conforme descrito na seção 3.3. Para a seleção dos procedimentos de adiamento a serem analisados de forma aprofundada e a serem inseridos na análise de efetividade (desfechos N5 e óbito), devemos considerar aqueles que atuam sobre os fatores prognósticos mais importantes: idade, sexo, raça, proteinúria, níveis aumentados de pressão arterial, hiperglicemia, dislipidemia, anemia, tabagismo, doenças cardiovasculares (ICC e coronariopatia) e a própria DM como doença de base.

b) O nível de evidência e eficácia da intervenção

Como foi descrito na seção 3.4.1, podemos considerar o controle pressórico rigoroso, o uso de IECA e ARAII, o controle rigoroso da glicemia, o uso de hipolipemiantes e o tratamento da anemia como intervenções candidatas à análise aprofundada. Com relação à interrupção do tagagismo, conforme apresentado na seção 3.2.7, não existem evidências científicas suficientes para indicar tal intervenção para estudo aprofundado.

c) A efetividade potencial da tecnologia/procedimento considerando questões operacionais do SUS e do modelo de assistência ao portador de DRC atualmente em vigência no Brasil

Das intervenções citadas no item b, é necessário considerar que o controle dos níveis pressóricos e da glicemia e o uso de IECA são procedimentos preconizados no atendimento do Hiperdia/SUS aos portadores de HA e DM, independentemente da existência ou não de diagnóstico de DRC. Desta forma, tais tecnologias não seriam fortes candidatas para análise aprofundada e para serem consideradas como procedimentos de diferenciação dos diversos braços da análise comparativa de efetividade. Das três intervenções restantes, o uso de hipolipemiantes e o uso de ARAII poderiam ser foco de estudo mais aprofundado, considerando que essas medicações não estão disponíveis de forma rotineira no Hiperdia e que sua indicação em programas de adiamento da DRC representaria custo adicional ao SUS. O estudo detalhado do tratamento da anemia com eritropoetina foi considerado menos relevante por se tratar de intervenção geralmente utilizada em fases mais avançadas da DRC, enquanto as duas anteriores podem ser indicadas desde fases iniciais da doença.

3.5 – ANÁLISE E SELEÇÃO DE ESTUDOS A SEREM UTILIZADOS NA ANÁLISE DE EFICÁCIA E EFETIVIDADE

Com base nos critérios definidos na seção 3.4.2 para escolha das intervenções a serem analisadas de forma aprofundada e a serem consideradas como procedimentos de diferenciação dos diversos braços da análise de efetividade, e considerando os principais fatores prognósticos para progressão da DRC identificados na seção 3.3, selecionamos as intervenções: uso de estatina e uso de ARAII. É necessário considerar que tais procedimentos não são utilizados de forma rotineira pelo Hiperdia/SUS no manejo de pacientes hipertensos e diabéticos com nefropatia crônica, e que a utilização de tais intervenções por meio da difusão secundária de programas de adiamento da progressão da DRC representa custos adicionais ao SUS. Desta forma, uma análise comparativa de efetividade se torna essencial para que seja possível avaliar qual a melhor opção de combinação de procedimentos para um programa de adiamento. Além da análise de ensaios sobre ARA II e estatinas, também foi necessário estudar as publicações sobre a eficácia do IECA e sobre mortalidade nos primeiros seis meses de diálise, para que fosse possível realizar todos os cálculos da análise de efetividade.

3.5.1 – ENSAIO CLÍNICO SOBRE IECA NA NEFROPATIA DIABÉTICA

Para estimar a evolução de pacientes diabéticos submetidos ao tratamento tradicional, procuramos identificar na literatura um ensaio clínico em que os pacientes recebessem tratamento com IECA, mas sem outros procedimentos de adiamento, e cuja metodologia se aproximasse da assistência prestada no Hiperdia / SUS.

Inicialmente foi construído um protocolo para análise de estudos de eficácia de procedimentos de adiamento da DRC utilizados para desacelerar a progressão da doença, com os critérios pré-estabelecidos:

a) Tipo de estudo: incluir apenas os estudos clínicos prospectivos, com grupo controle (placebo ou tratamento convencional) com alocação randomizada das intervenções estudadas segundo um desenho experimental adequado para a comparação das intervenções e com cegamento (para pesquisadores e pacientes – *double blinding*) e dependendo da situação com o cegamento do avaliador.

- b) Objetivo do estudo: avaliar o efeito da intervenção sobre a progressão da DRC e demais desfechos de interesse (DCV e óbito por DCV).
- c) Tempo de seguimento: incluir os estudos com tempo superior a 3 anos - o tempo deve ser suficiente para se perceber os efeitos das intervenções estudadas com relação aos desfechos dada a condição crônica da doença avaliada (exemplo: declínio de filtração glomerular).
- d) População estudada: diabéticos e/ou hipertensos, com doença renal crônica instalada com RFG entre 30 a 90 ml/min/1,73m² para os desfechos relacionados à progressão da DRC e com RFG entre 15 e 60 ml/min/1,73m² para os desfechos de DCV e óbitos por DCV e hospitalizações. A definição de caso deve estar descrita nos estudos.
- e) Tamanho da amostra: estudos com amostra grande. Os estudos de preferência são os multicêntricos, pois conseguem captar um maior número de pacientes.
- f) Fatores de inclusão: diabetes e/ou hipertensão, DRC nas fases N2 e N3 ou N3 e N4 dependendo do desfecho, proteinúria (excreção urinária de albumina > 30 mg/24 horas), faixa etária de 40 a 70 anos. Os critérios de inclusão devem ser claros assim como as medidas utilizadas.
- g) Fatores de exclusão: Diagnóstico ou exames sugestivos de doença renal primária, gravidez, usuários de corticosteróides, anti-inflamatórios não esteróides ou imunossupressores nos últimos 6 meses.
- h) Tabela pós-randomização: O estudo deve apresentar tabela de parâmetros no *baseline*. O balanceamento é um critério que deve ser observado ao se avaliar o desenho do estudo e a alocação dos pacientes nos tratamentos. Os grupos de tratamento devem ser semelhantes do ponto de vista da distribuição dos fatores prognósticos e características basais.
- i) Desfechos: Taxa de declínio do RFG, aumento da creatinina sérica, redução da albuminúria, início da fase final da DRC, óbito por DCV, eventos cardiovasculares e internações. Dependendo da medida de desfecho utilizada, ela deve ser medida no início do estudo (*baseline*). É desejável que o estudo apresente a causa dos óbitos ocorridos para que se possa avaliar se estão relacionados à DRC ou às suas complicações.
- j) Medidas de desfecho: Mensuração do clearance de creatinina ou estimativa do RFG a partir da creatinina sérica utilizando as fórmulas Cockcroft-Gault ou MDRD, medida da razão albumina/creatinina urinária em amostra única de urina, fase final da DRC

conforme definição da NKF (2002): pacientes tratados com diálise ou transplante independente do RFG.

k) Análise estatística: multivariada com apresentação dos ORs para os desfechos analisados em cada uma das intervenções controlando-se as principais variáveis prognósticas identificadas (doença de base, pressão arterial, proteinúria, dislipidemia, etc). Considerar relevantes os estudos com $OR \geq 2,0$ (grupo tratamento x grupo placebo) ou com correlação linear significativa ($p < 0,05$) considerando a intervenção aplicada e a progressão da DRC. A análise por intenção de tratar é ideal, no entanto, a análise excluindo as perdas pode ser considerada caso as mesmas não sejam relevantes.

l) Perdas: as perdas não devem ser significativas do ponto de vista quantitativo ou qualitativo, tendo em vista a análise dos desfechos.

m) Exclusões pós-randomização: devem ser justificadas, caso existam e com justificativas coerentes. O número de exclusões não deve ser significativo do ponto de vista quantitativo ou qualitativo, tendo em vista a análise dos desfechos. Avaliar se o impacto das perdas e exclusões sobre o balanceamento é significativo.

n) Eventos adversos/efeitos colaterais: O estudo deve apresentar os eventos adversos/efeitos colaterais. É preciso avaliar se estes poderiam prejudicar a adesão dos pacientes aos tratamentos estudados.

o) Adesão: O estudo deve apresentar os procedimentos adotados para registro ou controle da adesão dos pacientes e os resultados.

p) Co-intervenções: Caso existam devem se aplicar da mesma forma a todos os grupos de tratamento (exemplo: controle da glicemia).

q) Qualidade da evidência: Aplicar os critérios para classificação da evidência (segundo Anexo 2).

Em seguida foi realizada a busca bibliográfica, com os seguintes termos preliminares: “renal insufficiency”, “renal disease”, “chronic kidney disease”, “diabetic nephropathy”, “diabetes”, “hypertension”, “Angiotensin-converting-enzyme-inhibitors”, resultando na descrição dos “queries” apresentados na tabela 8.

Tabela 8 – Descrição dos “queries” com termos buscados com operadores booleanos associados e resultados obtidos para ensaios clínicos sobre IECA

Data da busca: 09/11/2008

Limites: “Humans or Animals”: “humans”

“Type of Article”: “randomized controlled trial”

QUERY	SEARCH	RESULTS
#1	Renal insufficiency, chronic[Mesh]	1651
#2	Kidney failure, chronic[Mesh]	1604
#3	Kidney diseases[Mesh]	4707
#4	Diabetic nephropathies[Mesh]	560
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4707
#6	Diabetes mellitus[Mesh]	7503
#7	Diabetes mellitus, type 2[Mesh]	4011
#8	Diabetes mellitus, type 1[Mesh]	1767
#9	Diabetes complications[Mesh]	2289
#10	Hypertension[Mesh]	8807
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	15639
#12	Angiotensin-converting-enzyme inhibition	773
#13	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors[Mesh]	2616
#14	#12 OR #13	2784
#15	#5 AND #11 AND #14	230

Dos 230 artigos, selecionamos apenas aqueles com data anterior a 2002, já que procurávamos estudos que utilizassem IECA como medida de adiamento da progressão da DRC, mas onde os ARA II não fossem utilizados pelos pacientes estudados. Desta forma, restaram 128 ensaios clínicos. Mediante análise do título, foram excluídos ensaios que comparavam medicamentos não utilizados no Brasil, artigos que não se referiam a ensaios clínicos, ensaios que utilizavam também um ARA II e estudos com pacientes não diabéticos, restando 13 ensaios. Destes, 12 apresentavam limitações metodológicas ou características incompatíveis com o objetivo do presente estudo:

1: White KE, Pinel N, Cordonnier DJ, Bilous RW; Diabiopsies Group. Does ACE inhibition slow progression of glomerulopathy in patients with Type 2 diabetes mellitus? *Diabet Med.* 2001 Nov;18(11):933-6.

Excluído devido a n = 22 pacientes.

2: Rose GW, Kanno Y, Ikebukuro H, Kaneko M, Kaneko K, Kanno T, Ishida Y, Suzuki. Cilnidipine is as effective as benazepril for control of blood pressure and proteinuria in hypertensive patients with benign nephrosclerosis. *Hypertens Res.* 2001 Jul;24(4):377-83.

Excluído por se tratar de pacientes não diabéticos e por tempo de seguimento de 1 ano.

3: Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int.* 2001 Jul;60(1):228-34.

Excluído devido a n = 32 pacientes.

4: Tarnow L, Rossing P, Jensen C, Hansen BV, Parving HH. Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2000 Dec;23(12):1725-30.

Excluído porque não ser duplo cego, por ser comparativo de IECA com bloqueador de canal de cálcio, e por ter n = 51 pacientes.

5: [No authors listed] Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet.* 2000 Jan 22;355(9200):253-9. Erratum in: *Lancet* 2000 Sep 2;356(9232):860.

Excluído porque os pacientes não eram nefropatas e o desfecho não é relacionado ao nosso estudo.

6: Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, Smidt UM, Parving HH. Randomised controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *BMJ.* 1999 Jul 3;319(7201):24-5.

Excluído por n = 44 pacientes e em fase bem precoce. Os pacientes incluídos no estudo apresentavam apenas microalbuminúria, sem alteração no RFG (média de 126 mL/min/ano).

7: Sjølie AK, Chaturvedi N, Fuller J. Effect of lisinopril on progression of retinopathy and microalbuminuria in normotensive subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ugeskr Laeger*. 1999 Feb 15;161(7):949-52.

Excluído porque não tem desfecho RFG e porque os pacientes estão em fase precoce de doença renal. Os pacientes apresentavam normo ou microalbuminúria, sem alteração no RFG.

8: Sørensen VB, Rossing P, Tarnow L, Parving H, Nørgaard T, Kastrup J. Effects of nisoldipine and lisinopril on microvascular dysfunction in hypertensive Type I diabetes patients with nephropathy. *Clin Sci (Lond)*. 1998 Dec;95(6):709-17.

Excluído porque o desfecho não era relevante para o nosso estudo (doença microvascular) e por ser comparativo de IECA com bloqueador do canal de cálcio

9: Rachmani R, Levi Z, Slavachevsky I, Half-Onn E, Ravid M. Effect of an alpha-adrenergic blocker, and ACE inhibitor and hydrochlorothiazide on blood pressure and on renal function in type 2 diabetic patients with hypertension and albuminuria. A randomized cross-over study. *Nephron*. 1998 Oct;80(2):175-82.

Excluído porque n = 76 pacientes e por ser comparativo de IECA, bloqueador canal de cálcio e diurético.

10: Van Essen GG, Apperloo AJ, Rensma PL, Stegeman CA, Sluiter WJ, de Zeeuw D, de Jong PE. Are angiotensin converting enzyme inhibitors superior to beta blockers in retarding progressive renal function decline? *Kidney Int Suppl*. 1997 Dec;63:S58-62.

Excluído porque são pacientes não diabéticos e por ser comparativo entre beta bloqueador e IECA.

11: Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care*. 1997 Oct;20(10):1576-81.

Excluído porque não é duplo-cego e em fase precoce da doença renal. Os pacientes apresentavam microalbuminúria, sem alteração no RFG.

12: Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skøtt P, Smidt UM, Parving HH. Long-term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1997 Jul;46(7):1182-8.

Excluído devido a n = 43 pacientes e por ser comparativo de IECA com beta bloquedor.

Desta forma, foi selecionado o estudo de LEWIS et. al. (1993), para o qual foi aplicado o protocolo de análise descrito anteriormente.

O estudo de LEWIS et. al. (1993) é um ensaio clínico controlado randomizado com objetivo de determinar se o captopril tem propriedades de proteção renal, independentes do efeito sobre a pressão sanguínea, na nefropatia diabética. O estudo incluiu pacientes com diabetes insulino dependente, na faixa etária de 18 a 49 anos, com excreção protéica urinária ≥ 500 mg/dia e a creatinina sérica $\leq 2,5$ mg/mL. Duzentos e sete pacientes receberam captopril 25 mg, 3 x ao dia, e 202 receberam placebo. No grupo captopril, a média de idade foi de 35 ± 7 anos, a média do clearance de creatinina de 24 horas foi de 84 ± 46 mL/min, o percentual de hipertensos foi de 75%, e a média da hemoglobina glicosilada foi de $11,8 \pm 2,8$ %. Nesse grupo, a média da PS dos pacientes na avaliação inicial era de 137 ± 19 mmHg e da PD, de 85 ± 11 mmHg. As metas de controle pressórico eram PS < 140 mmHg e PD < 90 mmHg. Se a PS inicial fosse maior que 150 mmHg, a meta seria um declínio de pelo menos 10 mmHg e uma leitura máxima de 160 mmHg. O desfecho primário analisado foi a duplicação no nível sérico de creatinina, porém análises secundárias incluíram tempo para o desfecho combinado de óbito, diálise e transplante, e também as mudanças na função renal, avaliadas pela creatinina sérica, clearance e excreção protéica urinária.

Podemos observar que a população analisada no ensaio estava restrita a pacientes diabéticos insulino dependente, o que resulta em média de idade mais reduzida (35 anos). Apesar dessa faixa etária não ser semelhante à encontrada no Hiperdia, essa estimativa é conservadora, pois as faixas etárias mais avançadas teriam uma progressão mais rápida da doença. No estudo dos fatores prognósticos para progressão da DRC (seção 3.3), o tipo de diabetes não foi detectado como variável relevante. Desta forma, acredita-se que não haja prejuízo em aplicar os resultados do estudo de LEWIS et. al. (1993) na estimativa da evolução dos pacientes diabéticos do Hiperdia. Sobre a fase de evolução da doença renal na população estudada, podemos observar pelos critérios de inclusão e pela média e desvio padrão do clearance de creatinina, que o estudo inclui pacientes de diversas fases de evolução (de N1 a N3), contemplando a nossa faixa de interesse. O elevado percentual de pacientes hipertensos no estudo indica uma situação compatível com a condição dos pacientes diabéticos atendidos pelo SUS.

Com relação ao processo de cuidado, a população estudada no ensaio não apresentava controle glicêmico adequado, como pode ser observado pelos níveis de

hemoglobina glicosilada, o que se assemelha com o tratamento tradicional oferecido pelo SUS, em decorrência das dificuldades de acesso a medicamentos, exames complementares e assistência médica. FOSS et. al. (2005) analisou 403 pacientes diabéticos (tipo 1 e tipo 2) atendidos em ambulatório de cidade brasileira, com objetivo de investigar a presença de lesões cutâneas e sua relação com o controle metabólico da doença. Os autores mensuraram a hemoglobina glicosilada de 136 pacientes e estratificaram os mesmos em 4 sub-grupos diferentes (diabetes tipo 1 com controle glicêmico adequado, diabetes tipo 1 com controle inadequado, diabetes tipo 2 com controle adequado e diabetes tipo 2 com controle inadequado). A média ponderada da hemoglobina glicosilada nos quatro sub-grupos foi de 11,6%. Apesar desse estudo se restringir a uma cidade no interior de São Paulo, nos permite supor que a população de LEWIS et. al. (1993) se assemelha à população atendida no Hiperdia / SUS, no que diz respeito ao controle glicêmico.

Da mesma forma, as metas pressóricas desse estudo não eram tão rigorosas quanto as preconizadas atualmente para o adiamento da progressão da DRC. Os pacientes acompanhados no estudo recebiam orientação nutricional com recomendação de ingestão protéica de 1g/kg/dia, o que está além da recomendação atual de 0,8 g/kg/dia para programas de adiamento.

Podemos concluir que, apesar das limitações metodológicas descritas acima (amostra composta apenas por pacientes com diabetes tipo 1 e média de faixa etária baixa), o estudo de LEWIS et. al. (1993), quando em comparação com os outros 12 ensaios selecionados, é o que mais se aproxima metodologicamente do tratamento oferecido pelo Programa Hiperdia/SUS. A taxa de declínio da filtração glomerular de 8,0 mL/min/ano no grupo captopril foi o valor utilizado na estimativa de declínio anual do RFG para o grupo de tratamento tradicional.

3.5.2 – ENSAIO CLÍNICO SOBRE IECA X ARAII NA NEFROPATIA DIABÉTICA

Para estimativa de efetividade do grupo de adiamento 2 (adiamento + estatina) foi necessário identificar um ensaio clínico onde, em pelo menos um dos braços, fossem aplicadas as medidas de adiamento da DRC (exceto ARA II) e outro estudo sobre o uso da estatina (vide 3.6.4). Procuramos então selecionar um ensaio clínico que comparasse o uso de IECA x ARA II (acrescidos de outras medidas de adiamento), para utilizar a

taxa de declínio do RFG do braço IECA na estimativa de efetividade do grupo de adiamento 2.

Iniciamos a identificação do ensaio clínico com uma busca bibliográfica com os seguintes termos preliminares: “renal insufficiency”, “renal disease”, “chronic kidney disease”, “diabetic nephropathy”, “diabetes”, “Angiotensin-converting-enzyme-inhibitors” e “Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers”, resultando na descrição dos “queries” apresentados na tabela 9.

Tabela 9 – Descrição dos “queries” com termos buscados com operadores booleanos associados e resultados obtidos para ensaios clínicos sobre IECA x ARA II

Data da busca: 09/11/2008

Limites: “Humans or Animals”: “humans”; “Type of Article”: “randomized controlled trial”; “Published in the last”: “10 years”

QUERY	SEARCH	RESULTS
#1	Renal insufficiency, chronic[Mesh]	1025
#2	Kidney failure, chronic[Mesh]	975
#3	Kidney diseases[Mesh]	2607
#4	Diabetic nephropathies[Mesh]	320
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2607
#6	Diabetes mellitus[Mesh]	4804
#7	Diabetes mellitus, type 2[Mesh]	2939
#8	Diabetes mellitus, type 1[Mesh]	826
#9	Diabetes complications[Mesh]	1380
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	4804
#11	Angiotensin-converting-enzyme inhibition	316
#12	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors[Mesh]	1455
#13	#11 OR #12	1485
#14	Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers[Mesh]	543
#15	Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers	1195
#16	#14 OR #15	1195
#17	#5 AND #10 AND #13 AND #16	33

Mediante análise do título e resumo, foram excluídos 27 ensaios que incluíam estudos sobre ARA II isoladamente, estudos sobre IECA + ARA II e estudos com outras classes de anti-hipertensivos. Restaram 6 ensaios clínicos que foram avaliados, dos quais 5 apresentavam limitações metodológicas ou características incompatíveis com o objetivo do presente estudo:

1: Lim SC, Koh AF, Goh SK, Chua CL, Heng BL, Subramaniam T, Sum CF. Angiotensin receptor antagonist vs. angiotensin-converting enzyme inhibitor in Asian subjects with type 2 diabetes and albuminuria - a randomized crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2007 Jul;9(4):477-82. PubMed PMID: 17587389.

Excluído porque não tem como desfecho a variação no RFG. Além disso, o IECA estudado não está disponível no Brasil.

2: Ko GT, Tsang CC, Chan HC. Stabilization and regression of albuminuria in Chinese patients with type 2 diabetes: a one-year randomized study of valsartan versus enalapril. *Adv Ther.* 2005 Mar-Apr;22(2):155-62. PubMed PMID: 16020405.

Excluído porque não tem como desfecho a variação no RFG.

3: Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2003 May;63(5):1874-80. PubMed PMID: 12675866.

Excluído devido ao tempo de seguimento reduzido (2 meses) e número da amostra pequeno (n=24 pacientes).

4: Rippin J, Bain SC, Barnett AH; DETAIL study. Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. *J Diabetes Complications.* 2002 May-Jun;16(3):195-200. PubMed PMID: 12015188.

A publicação apresenta apenas o desenho do ensaio clínico, sem os resultados.

5: Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Shimada N, Sekizuka K, Ebihara I, Takahashi Y, Tanaka A, Koide H. Comparison between the angiotensin II receptor antagonist candesartan cilexetil and the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in microalbuminuria of patients with early diabetic nephropathy. *Nephron.* 2000 Oct;86(2):247. PubMed PMID: 11015024.

Excluído porque não tem como desfecho a variação no RFG.

Após exclusão das publicações citadas acima, foi selecionado o estudo de BARNETT et. al. (2004). Trata-se de ensaio clínico randomizado, duplo cego, com objetivo de comparar o efeito renoprotetor de um IECA (enalapril) e um ARA II (telmisartan) em pacientes com diabetes tipo 2. Os indivíduos estudados estavam na faixa etária de 35 a 80 anos, e apresentavam hipertensão arterial leve a moderada, com PA menor que 180 x 95 mmHg após pelo menos três meses com IECA antes do início do estudo. Outros critérios de inclusão definidos foram excreção urinária de albumina entre 11 e 999 µg por minuto, hemoglobina glicosilada menor que 12%, creatinina sérica menor que 1,6 mg/dL e RFG acima de 70 ml/min. Foram considerados fatores de exclusão qualquer condição (que não fosse doença cardiovascular) que pudesse restringir a sobrevida e alergia conhecida às medicações do estudo.

Durante o período de screening, os pacientes continuavam a receber anti-hipertensivos, que incluíssem uso de IECA. Após esse período, a medicação era interrompida, e os pacientes eram randomizados para receber telmisartan (80 mg/dia) ou enalapril (20 mg/dia). Outras medicações (que não IECA ou ARA II) poderiam ser adicionadas após dois meses, se fosse necessário. A meta de controle pressórico inicial era inferior a 160 x 90 mmHg, no entanto, metas mais reduzidas eram permitidas de acordo com protocolos locais. Considerando a data do estudo, estima-se que as metas de controle pressórico eram bem mais rigorosas do que as aplicadas no estudo de LEWIS et. al. (1993).

O controle da diabetes também era individualizado de acordo com os protocolos locais. A média da hemoglobina glicosilada no grupo enalapril de $8,3 \pm 1,5\%$ nos permite observar que o controle glicêmico também era bem mais rigoroso do que no estudo utilizado para estimar a efetividade do programa tradicional. Essas considerações nos permitem aproximar os resultados de efetividade do estudo de BARNETT et. al. (2004) daqueles esperados para um programa de adiamento. Utilizamos, por isso, os resultados do grupo enalapril, associados aos achados de STRIPPOLI et. al. (2006), para estimar a efetividade do grupo adiamento 2 (adiamento + estatina).

A tabela pós-randomização do estudo mostra ainda que, no grupo enalapril, o RFG no início do estudo era de $94,3 \pm 22,1$ ml/min. Isso nos permite inferir que o grupo incluía pacientes nos estágios N1 e N2, ou seja, indivíduos em fase mais precoce da doença do que no estudo de LEWIS et. al. (1993), o que determinou a necessidade de realizar uma análise de sensibilidade, considerando que a taxa de declínio do RFG pudesse ser maior do que a encontrada no ensaio.

O estudo de BARNETT et. al. (2004) foi concluído por 82 dos 120 pacientes no grupo telmisartan (68%) e por 86 dos 130 pacientes no grupo enalapril (66%). Nos dois grupos, o motivo mais importante para saída do estudo foi a ocorrência de eventos adversos (20 no grupo telmisartan e 30 no grupo enalapril). Além disso, 18 pacientes no grupo telmisartan e 14 no grupo enalapril saíram do estudo por outros motivos: desistência (12), não adesão ao protocolo (9), falta de eficácia da medicação (3), perda de seguimento (2) e outras razões (6). A diferença entre a variação do RFG nos dois grupos foi de -3,0 mL/min (IC 95% = -7,6 a 1,6), ou seja, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos.

Outro aspecto determina a necessidade de realizar uma análise de sensibilidade, considerando valores maiores de taxa de declínio de RFG do que aquelas apresentadas no estudo. No ensaio, o RFG foi mensurado no início e a cada ano até um total de 5 anos. No entanto, para apenas 62 pacientes no grupo telmisartan e 74 no grupo enalapril foram obtidos os valores de RFG no quinto ano. A média do diferencial de RFG (final – inicial) no grupo enalapril equivalente a -14,9 ml/min foi obtida utilizando os resultados de 113 pacientes, para os quais foi obtido pelo menos mais um valor de RFG, além daquele do início do estudo. Desta forma, quando estimamos a taxa de declínio do RFG, dividindo o valor -14,9 ml/min por 5 (anos), o que equivale a - 2,98 ml/min/ano, estamos subestimando a referida taxa. Por outro lado, quando os autores calcularam a média de declínio do RFG, durante os cinco anos de seguimento, apenas nos pacientes para os quais foram obtidas medidas de RFG nos cinco anos, o grupo enalapril apresentou um resultado de - 15,8 ml/min, o que equivaleria a - 3,16 ml/min/ano. Como a taxa de - 2,98 ml/min/ano foi encontrada considerando a intenção de tratamento, ela será utilizada para a estimativa do grupo adiamento 2 (adiamento + estatina), agrupando os resultados do estudo de STRIPPOLI et. al. (2006). Ao final da análise, utilizaremos análise de sensibilidade para minimizar a possibilidade de erro na estimativa de efetividade, conforme explicado acima.

Após todas as considerações realizadas acima, concluímos que o estudo de BARNETT et. al. (2004) é, dentre os selecionados pela busca bibliográfica, o mais indicado para inferência de dados sobre evolução de pacientes submetidos a programa de adiamento que contenha o IECA como intervenção terapêutica. Utilizaremos por isso a taxa de declínio do RFG de - 2,98 ml/min/ano do grupo enalapril para estimativa de evolução dos pacientes do grupo adiamento 2.

3.5.3 – ENSAIO CLÍNICO SOBRE IECA + ARAII NA NEFROPATIA DIABÉTICA

Para encontrar uma estimativa da evolução de pacientes com nefropatia diabética submetidos a tratamento com IECA + ARAII que pudesse ser utilizada na análise de efetividade, realizamos busca bibliográfica com objetivo de selecionar uma meta-análise de boa qualidade metodológica e que atendesse os critérios definidos em protocolo de análise previamente estabelecido (descrito abaixo).

O protocolo para análise de meta-análises sobre procedimentos para o adiamento da progressão da DRC – IECA + ARAII foi construído com os seguintes critérios:

- a) Tipo de estudo: incluir apenas as revisões sistemáticas e metanálises.
- b) Objetivo da revisão: avaliar o efeito das intervenções estudadas (anti-hipertensivos IECA + ARA II) sobre a progressão da DRC e demais desfechos de interesse (DCV e óbito – geral e por DCV).
- c) Estratégia de busca: avaliar se a estratégia de busca parece sensível para captar todos os ensaios clínicos relevantes, considerando a intervenção, a população alvo e os desfechos de nosso interesse; avaliar as fontes utilizadas.
- d) Critérios para inclusão dos ensaios: pertinência e qualidade do estudo (controlado, cegado – paciente, cuidador, alocador, avaliador, etc, estratificação por fatores prognósticos com tabela pós randomização com os fatores prognósticos mais relevantes); critérios utilizados para avaliar a qualidade do estudo.
- e) Critérios para exclusão dos ensaios: estudos não randomizados, estudos sobre prevenção, sem desfecho primário ou utilizando outros desfechos não interessantes, estudos com menos de 50 pacientes, falhas metodológicas, várias publicações sobre o mesmo ensaio clínico, etc.
- f) Homogeneidade clínica: avaliar se existe homogeneidade clínica entre os estudos avaliados (paciente, intervenção e desfecho).
- g) Homogeneidade estatística: avaliar no caso das metanálises a existência de homogeneidade estatística.
- h) Análise estatística: avaliar se foi utilizado o modelo estatístico mais adequado para sumarizar os estudos (modelo de efeito fixo para pesquisas que tratam da mesma

questão x modelo de efeitos aleatórios para pesquisas que tratam de questão um pouco diferentes).

i) Identificação dos ensaios: certificar se foram incluídos todos ensaios relevantes sobre o tema, considerando os seguintes aspectos:

1) Tipo de estudo: estudos clínicos prospectivos, com grupo controle (placebo ou tratamento convencional) com alocação randomizada das intervenções estudadas segundo um desenho experimental adequado para a comparação das intervenções e com cegamento (para pesquisadores e pacientes – *double blinding*) e dependendo da situação com o cegamento do avaliador.

2) Tempo de seguimento: estudos com tempo superior a 1 ano - o tempo deve ser suficiente para se perceber os efeitos das intervenções estudadas com relação aos desfechos dada a condição crônica da doença avaliada (exemplo: declínio de filtração glomerular).

3) População estudada: diabéticos e/ou hipertensos, com doença renal crônica instalada com RFG entre 30 a 90 ml/min/1,73m² (fases N3 e N4) para os desfechos relacionados à progressão da DRC e com RFG entre 15 e 60 ml/min/1,73m² (fases N2 e N3) para os desfechos de DCV e óbitos por DCV e hospitalizações. A definição de caso deve estar descrita nos estudos.

4) Tamanho da amostra: estudos com amostra grande. Os estudos de preferência são os multicêntricos, pois conseguem captar um maior número de pacientes.

5) Fatores de inclusão: diabetes e/ou hipertensão, DRC nas fases N2 e N3 ou N3 e N4 dependendo do desfecho, proteinúria (excreção urinária de albumina > 30 mg/24 horas), faixa etária de 40 a 70 anos. Os critérios de inclusão devem ser claros assim como as medidas utilizadas.

6) Fatores de exclusão: Diagnóstico ou exames sugestivos de doença renal primária, gravidez, usuários de corticosteróides, anti-inflamatórios não esteróides ou imunossupressores nos últimos 6 meses.

7) Tabela pós-randomização: O estudo deve apresentar tabela com parâmetros do *baseline*. O balanceamento é um critério que deve ser observado ao se avaliar o desenho do estudo e a alocação dos pacientes nos tratamentos. Os grupos de tratamento

devem ser semelhantes do ponto de vista da distribuição dos fatores prognósticos e características basais.

8) Desfechos: Taxa de declínio do RFG, aumento da creatinina sérica, redução da albuminúria, início da fase final da DRC, óbito por DCV, eventos cardiovasculares e internações. Dependendo da medida de desfecho utilizada, ela deve ser medida no início do estudo (*baseline*). É desejável que o estudo apresente a causa dos óbitos ocorridos para que se possa avaliar se estão relacionados à DRC ou às suas complicações.

9) Medidas de desfecho: Mensuração do clearance de creatinina ou estimativa do RFG a partir da creatinina sérica utilizando as fórmulas Cockcroft-Gault ou MDRD, medida da razão albumina/creatinina urinária em amostra única de urina, fase final da DRC conforme definição da NKF (2002): pacientes tratados com diálise ou transplante independente do RFG.

Após definição do protocolo, foi realizada a busca bibliográfica, com os termos preliminares “renal insufficiency”, “renal disease”, “chronic kidney disease”, “diabetic nephropathy”, “diabetes”, “hypertension”, “Angiotensin-converting-enzyme-inhibitors”, “Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers”. Construimos a descrição de termos MESH e termos livres apresentada na tabela 10.

Tabela 10 – Descrição de termos preliminares, termos MESH e termos livres da pesquisa bibliográfica de meta-análises sobre IECA + ARA II

TERMOS PRELIMINARES	TERMOS MESH	TERMOS LIVRES
Renal insufficiency	Renal insufficiency, chronic	-----
Renal disease	Kidney failure, chronic	-----
Kidney disease	Kidney failure, chronic Kidney diseases Diabetic nephropathies	-----
Chronic kidney disease	Kidney failure, chronic	-----
Diabetes	Diabetes mellitus Diabetes mellitus, type 2 Diabetes mellitus, type 1 Diabetes complications	-----
Hypertension	Hypertension	-----
Angiotensin-converting-enzyme-inhibitors	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors	-----
Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers	Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers	-----

A tabela 11 apresenta a descrição de “queries” e os resultados da busca bibliográfica. Foram utilizados os seguintes limites:

Datas: publicados nos últimos 10 anos

Humans or Animals: humans

Type of Article: meta-analysis

Tabela 11 – Descrição dos “queries” com termos buscados com operadores booleanos associados e resultados obtidos para meta-análises sobre IECA + ARA II

Data da busca: 16/11/2008

QUERY	SEARCH	RESULTS
#1	Renal insufficiency, chronic[Mesh]	100
#2	Kidney failure, chronic[Mesh]	92
#3	Kidney diseases[Mesh]	321
#4	Diabetic nephropathies[Mesh]	24
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	321
#6	Diabetes mellitus[Mesh]	460
#7	Diabetes mellitus, type 2[Mesh]	219
#8	Diabetes mellitus, type 1[Mesh]	73
#9	Diabetes complications[Mesh]	153
#10	Hypertension[Mesh]	332
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	735
#12	Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers[Mesh]	34
#14	#5 OR #11 AND #12	24

Das 24 meta-análises selecionadas, identificamos que as citados abaixo se enquadram nos temas e recortes escolhidos:

- 1) [Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF.](#) Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008 Jan 1;148(1):30-48.
- 2) [Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, Manierski C, Yee J.](#) Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2007 May;24(5):486-93.
- 3) [Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, Adigopula S, Jalandara N, Hathiwala S, Smith E.](#) Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. [Am Heart J.](#) 2008 May;155(5):791-805

- 4) [Stafylas PC, Sarafidis PA, Grekas DM, Lasaridis AN.](#) A cost-effectiveness analysis of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007 Oct;9(10):751-9.
- 5) [Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC.](#) Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4).

A primeira foi escolhida para análise aprofundada por apresentar características mais aproximadas daquelas previstas, sendo aplicado o protocolo descrito anteriormente, conforme Anexo 3.

O objetivo da meta-análise de KUNZ et. al. (2008) foi avaliar o efeito do ARA II na excreção protéica urinária em pacientes com nefropatia, em comparação com placebo, outros anti-hipertensivos e suas combinações. Incluíram 49 ensaios clínicos controlados randomizados, sendo que destes 23 estabeleciam comparação entre o uso do IECA isolado e a associação de ARA II + IECA. Os ensaios analisados incluíram no total 6181 pacientes com microalbuminúria e proteinúria por diabetes ou outra causa. Dos ensaios analisados, 24 comparações foram realizadas em diabéticos, 19 em não diabéticos e 6 em grupos mistos. O tempo de seguimento foi de 1 a 12 meses. Para cada ensaio foi obtida a razão da excreção protéica urinária entre o grupo de intervenção e o grupo controle, já que as medidas eram diferentes nos diversos ensaios (mg/d ou mg/mmol creatinina). Na comparação IECA x IECA + ARA II, a razão foi de 0,78 (CI 95% 0,72 – 0,84) para 1 a 4 meses de seguimento, e 0,82 (CI 95% 0,67 – 1,01, ou seja, não significativo) para 5 a 12 meses, considerando todos os ensaios da meta-análise que estabelecessem esse tipo de comparação. Os autores argumentam que provavelmente, o resultado encontrado para o segundo intervalo de confiança seja devido às amostras de tamanho pequeno nesse sub-grupo. Concluem que há evidência que a combinação das duas drogas é mais eficaz, nas doses habituais, do que cada droga isolada, mas que ainda permanece incerto o impacto na progressão da DRC (DRC fase final como desfecho) e os riscos de efeitos adversos da combinação das duas drogas, particularmente em populações mais vulneráveis.

Como a meta-análise de KUNZ et. al. (2008) não fornecia uma estimativa da taxa de declínio do RFG que pudesse ser utilizada na análise de efetividade, extraímos o estudo de SENGUL et. al. (2006). A escolha desse ensaio clínico foi baseada nos

critérios pré-definidos, sendo aplicado o protocolo para análise de ensaios clínicos (seção 3.5.1), conforme Anexo 4. O ensaio clínico de SENGUL et. al. (2006) foi utilizado para estimativa de efetividade dos grupos de adiamento 3 (adiamento + ARA II) e 4 (adiamento + ARA II + estatina), sendo que no segundo caso utilizamos também os resultados de STRIPPOLI et. al. (2008) (vide seção 3.5.4).

SENGUL et. al. (2006) realizaram ensaio clínico randomizado duplo cego com 219 pacientes diabéticos tipo 2, entre 40 e 65 anos, com hipertensão arterial (PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 90 mmHg) e microalbuminúria (RAC 30–300 mg/24 h). O objetivo do estudo era avaliar os efeitos a longo prazo do duplo bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona, usando o IECA lisinopril e o ARA II telmisartan, sobre a pressão arterial e a excreção urinária de albumina. No início do ensaio, os pacientes eram randomizados para receber 20 mg de lisinopril (n = 110) ou 80 mg de telmisartan (n = 109) 1x/dia. Após 24 semanas com esse tratamento inicial, os pacientes foram novamente randomizados para continuar com o respectivo tratamento em monoterapia ou para a associação dos dois medicamentos por mais 28 semanas. A primeira randomização foi precedida de 2 semanas de *wash-out*, ou seja, os pacientes não utilizaram as medicações do estudo nesse período. Os desfechos analisados foram as alterações do RFG, da medida de pressão arterial e da RAC.

Antes da segunda randomização, 27 pacientes foram excluídos do estudo: 15 no grupo lisinopril devido a descontinuidade no protocolo de tratamento ou a efeitos colaterais como náuseas, intolerância gástrica, infecção respiratória, tosse, cefaléia, vertigem ou astenia, e 12 no grupo telmisartan devido a náuseas, cefaléia, vertigem, intolerância gástrica, tosse, problemas gastrointestinais ou desistência. Esses pacientes foram excluídos da análise dos dados de efetividade no final do estudo. Restaram, desta forma, dados referentes a 52 semanas de seguimento de 48 pacientes tratados com telmisartan, 48 pacientes tratados com lisinopril, 49 pacientes tratados com telmisartan + lisinopril e 47 pacientes tratados com lisinopril + telmisartan.

Os resultados apontaram que todos os tratamentos reduziram a RAC e a pressão arterial na semana 52 em comparação com o início do ensaio, com a combinação sendo mais efetiva que a monoterapia. Os declínios na RAC e na PA foram independentes de qualquer confundimento, como gênero, HbA1c, lipídeos, tratamento de diabetes, valores basais, IMC, peso, idade, duração da diabetes, tabagismo, creatinina, clearance de creatinina e potássio sérico. Do baseline até a semana 52, as reduções percentuais de RAC foram de 36% (telmisartan), 40,5% (lisinopril), 52,7%

(telmisartan + lisinopril) e 53,6% (lisinopril + telmisartan).

Para estimativa da efetividade dos grupos de adiamento 3 e 4, foram utilizados os resultados obtidos no grupo de 49 pacientes que utilizou telmisartan na primeira randomização e telmisartam + lisinopril após a segunda randomização. SENGUL et. al. (2006) encontraram uma variação da média do RFG de 0,9 ml/min em um intervalo de 52 semanas (364 dias) de acompanhamento, ou seja, uma taxa de declínio do RFG de - 0,9 ml/min/ano.

É importante observar que no grupo de 47 pacientes que utilizou lisinopril na primeira randomização e telmisartam + lisinopril após a segunda randomização, houve um acréscimo no RFG de + 1,3 ml/min durante o ano de seguimento. Esse achado pode ser justificado pelo curto tempo de seguimento e por se tratarem de pacientes em fase precoce de doença renal (RFG no início do estudo = $94,1 \pm 19,2$ mL/min). Assim como no estudo de BARNETT et. al. (2004), isso nos permite inferir que o estudo incluía pacientes nos estágios N1 e N2, ou seja, indivíduos em fase mais precoce da doença do que no estudo de LEWIS et. al. (1993). Nesse caso, também se faz necessária a realização de uma análise de sensibilidade, considerando que a taxa de declínio do RFG pudesse ser maior do que a encontrada no ensaio.

A falta de análise por intenção de tratar é uma importante limitação metodológica do estudo. Como não dispomos dos dados brutos do estudo, não foi possível utilizar resultados referentes à intenção de tratamento. Mesmo com tal limitação, o estudo foi utilizado devido à escassez de ensaios que analisam a taxa de declínio do RFG em pacientes com nefropatia diabética em uso de ARA II + IECA.

Concluimos que o estudo de SENGUL et. al. (2006) traz evidências sobre a superioridade do efeito renoprotetor da associação IECA + ARAII, quando comparado ao efeito de uma das medicações isoladamente. Além disso, devemos considerar que, apesar das limitações metodológicas (principalmente quanto à falta de análise por intenção de tratar), as intervenções terapêuticas adotadas nesse ensaio clínico se assemelham às descritas nas alternativas 3 e 4, e, dentre os ensaios analisados por KUNZ et. al. (2008), ele é o que mais atende os critérios pré-definidos no protocolo. Utilizaremos, por isso, a taxa de declínio do RFG de 0,9 ml/min/ano do grupo telmisartam + lisinopril para estimar a evolução dos pacientes nos braços adiamento 3 e 4.

3.5.4 – META-ANÁLISE SOBRE ESTATINA NA NEFROPATIA DIABÉTICA

Assim como para o tema ARAII + IECA, também existe bastante controvérsia sobre a relação entre as estatinas e a progressão da DRC. Desta forma, optamos por realizar uma busca de meta-análises, com os seguintes termos: “renal insufficiency”, “renal disease”, “chronic kidney disease”, “diabetic nephropathy”, “diabetes mellitus”, “statin” e “hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors”. Após identificação dos termos MESH, foi realizada a busca bibliográfica (tabela 12).

Tabela 12 – Descrição dos “queries” com termos buscados com operadores booleanos associados e resultados obtidos para meta-análises sobre estatinas

Limites: Datas: publicados nos últimos 10 anos

Humans or Animals: humans

Type of Article: meta-analysis

Data da busca: 15/02/2009

QUERY	SEARCH	RESULTS
#1	Renal insufficiency, chronic[Mesh]	110
#2	Kidney failure, chronic[Mesh]	102
#3	Kidney diseases[Mesh]	372
#4	Diabetic nephropathies[Mesh]	26
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	372
#6	Diabetes mellitus[Mesh]	511
#7	Statin (termo livre)	173
#8	“hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors” [Mesh]	145
#9	#7 OR #8	173
#10	#5 AND #6 AND #9	9

Dos nove artigos selecionados, apenas 7 correspondiam realmente ao estudo da utilização de estatinas em pacientes com DRC, conforme apresentado abaixo:

1: Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, Craig JC. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and

meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ*. 2008 Mar 22;336(7645):645-51. Epub 2008 Feb 25.

2: Holdaas H, Wanner C, Abletshauser C, Gimpelewicz C, Isaacsohn J. The effect of fluvastatin on cardiac outcomes in patients with moderate to severe renal insufficiency: a pooled analysis of double-blind, randomized trials. *Int J Cardiol*. 2007 Apr 12;117(1):64-74. Epub 2006 Aug 4.

3: Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med*. 2006 Jul 18;145(2):117-24.

4: Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul;17(7):2006-16.

5: Agarwal R, Curley TM. The role of statins in chronic kidney disease. *Am J Med Sci*. 2005 Aug;330(2):69-81.

6: Tonelli M, Isles C, Craven T, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, Sacks FM, Furberg C, Cobbe SM, Simes J, West M, Packard C, Curhan GC. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation*. 2005 Jul 12;112(2):171-8.

7: Vidt DG, Cressman MD, Harris S, Pears JS, Hutchinson HG. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology*. 2004;102(1):52-60.

Foi realizada leitura crítica dos sete resumos e selecionadas as meta-análises de STRIPPOLI et. al. (2008) e SANDHU et. al. (2006) para análise aprofundada porque suas características metodológicas se aproximavam do protocolo pré-estabelecido, como será apresentado abaixo.

Em 2006, SANDHU et. al. realizaram uma metanálise para determinar o efeito das estatinas sobre o RFG e a proteinúria, com a combinação dos dados de 27 estudos que somaram juntos um total de 39.704 participantes. De uma forma geral, nesta meta-análise as estatinas se mostraram favoráveis em ambos os desfechos analisados, tanto redução de proteinúria quanto desaceleração da redução do RFG. No grupo das estatinas o estudo estimou, a partir da análise dos dados de 27 estudos, que a redução do RFG é cerca de 1,22 ml/min/ano mais lenta que no grupo controle (95% IC 0,44 a 2,00). Os autores discutem que, apesar de estatisticamente significativo, este achado é relativamente modesto se comparado a outras intervenções, como o caso do controle rigoroso da pressão arterial com o uso de IECA.

Quando os subgrupos de doenças foram considerados, o benefício da estatina não se mostrou estatisticamente significativo para o desfecho de filtração glomerular nos grupos compostos por pacientes com glomerulonefrite (diferença de 1,4 mL/min/ano; IC = -6,7 a 9,5; 7 ensaios, 222 pacientes), hipertensão (6,1; IC 95% = -2,3 a 14,4; 4 ensaios; 212 pacientes) e diabetes (3,24; IC 95% = -0,46 a 6,95; 5 ensaios; 122 pacientes). No entanto, o efeito das estatinas se mostrou relevante no maior subgrupo, o das doenças cardiovasculares (0,93; IC 95% = 0,10 a 1,76; 6 ensaios; 38.311 pacientes). Esse grupo teve um peso muito importante na medida geral de benefício das estatinas. Não há informações na publicação se os pacientes portadores de doenças cardiovasculares que faziam parte desses estudos também apresentavam diagnóstico de HA ou DM, o que é bastante provável tendo em vista a prevalência dessas duas doenças e sua relação com as DCV. Na metaregressão realizada neste estudo, verificou-se o benefício advindo das estatinas independente do nível de redução no colesterol. Essa análise também mostrou que o efeito das estatinas sobre a mudança do RFG independente do valor inicial de RFG “baseline”.

Os autores relatam, como principal limitação dessa meta-análise, a heterogeneidade entre os estudos (populações, dosagem das estatinas, duração e diferentes formas de mensuração da excreção protéica e do RFG). Admitem que apesar da modesta redução na perda de função renal observada com o uso de estatinas observada nesse estudo, os benefícios clínicos relevantes dessa terapia sobre a função renal ainda não estão claros. Considerando as limitações pertinentes aos estudos de síntese, os autores deixam claro que ensaios clínicos adicionais (grandes e randomizados) são necessários para comprovação do efeito das estatinas sobre a função renal.

STRIPPOLI et. al. (2008) realizaram uma meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança das estatinas sobre desfechos renais e cardiovasculares em pacientes com doença renal crônica. Foram incluídos estudos randomizados e quasi-randomizados de qualquer estatina versus placebo ou versus nenhum tratamento, ou versus outra estatina (outra substância com efeito hipolipemiante), em adultos portadores de DRC recrutados em grandes ensaios clínicos de estatinas. Foram incluídos apenas os ensaios com tempo de seguimento superior a 8 semanas, variando de 2 a 60 meses. O número de participantes entre os estudos selecionados variou de 6 a 16.824.

Do total de 50 estudos selecionados para a meta-análise, 26 eram ensaios randomizados em populações com DRC pré-dialítica, 11 estudos foram desenvolvidos em populações em diálise e 17 estudos com receptores de transplante renal. Dos 26 estudos com populações em estágio pré-dialítico, 6 observaram pacientes com nefropatia diabética; 2 incluíam participantes portadores de nefropatia hipertensiva; 1 envolveu participantes com doença renal policística e outros englobavam pacientes com várias formas de glomerulonefrites. O cegamento adequado (duplo) foi realizado apenas em 20% dos estudos incluídos e apenas 20% realizaram análise por intenção de tratar. A taxa de perda de participantes foi menor que 10% em 86% dos estudos incluídos.

Os principais desfechos estudados nos ensaios analisados por STRIPPOLI et. al. (2008) foram: mortalidade por qualquer causa e por DCV, ocorrência de DCV, ocorrência de N5, de rejeição ao órgão transplantado e de eventos adversos. Outros desfechos analisados incluíram: duplicação da concentração de creatinina sérica, concentração lipídica ao fim do tratamento (colesterol total, triglicerídios, LDL e HDL), clearance de creatinina e excreção protéica urinária de 24 horas.

Os resultados da meta-análise mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa do RFG entre o grupo das estatinas e o grupo placebo, mediante análise de 11 estudos com 548 participantes. Não há informações sobre o tipo de população estudada nesses 11 estudos, ou seja, se eram pacientes em fase pré-dialítica ou em terapia renal substitutiva. Por outro lado, verificou-se redução significativa de 20% no risco de mortalidade por qualquer causa, quando se avaliou o grupo pré-diálise (21 estudos com 18.781 participantes), com risco relativo - RR = 0,81 e intervalo de confiança de 95% - IC 95% = (0,74 - 0,89). Há que se considerar as limitações da meta-análise quanto à heterogeneidade dos ensaios analisados, principalmente no que diz respeito à população estudada, ao número de participantes e ao tempo de seguimento. Para essa publicação, foi aplicado o protocolo para análise de meta-análises apresentado na seção 3.5.3, conforme Anexo 5.

Em conclusão, o estudo de STRIPPOLI et. al. (2008) não demonstrou diferença estatisticamente significativa na taxa de declínio do RFG entre os grupos tratados com ou sem estatina, no entanto encontrou uma redução de 20% na mortalidade dos pacientes tratados. Devido às limitações metodológicas da meta-análise de SANDHU et. al., 2006, maiores que as encontradas na publicação de STRIPPOLI et. al. (2008), os resultados dessa última serão utilizados, em conjunto com os resultados de BARNETT

et. al. (2004) e SENGUL et. al. (2006), para estimar o número de óbitos no período pré-dialítico nos grupos de adiamento 2 (adiamento + estatina) e 4 (adiamento + ARA II + estatina).

3.5.5 – ENSAIOS CLÍNICOS SOBRE ADIAMENTO DA DRC NA NEFROSCLEROSE HIPERTENSIVA

Com relação à progressão da DRC nos pacientes em que a HA é a causa da lesão renal, foi realizada uma busca bibliográfica de ensaios clínicos e meta-análises sobre progressão da nefrosclerose hipertensiva. A tabela 13 apresenta os “queries” e resultados da busca no Medline.

Tabela 13 – Descrição dos “queries” com termos buscados com operadores booleanos associados e resultados obtidos para ensaios clínicos sobre nefrosclerose hipertensiva

Data da busca: 20/04/2009

Limites: “Humans or Animals”: “humans”

“Type of Article”: “randomized controlled trial” e “meta-analysis”

QUERY	SEARCH	RESULTS
#1	Kidney diseases[Mesh]	5179
#2	Nephrosclerosis[Mesh]	16
#3	Hypertension[Mesh]	9338
#4	#1 AND #2 AND #3	13

Dos 13 artigos selecionados, apenas 7 realmente se referiam a estudos acerca do impacto de procedimentos de adiamento sobre a progressão da nefrosclerose hipertensiva. Desses, os estudos de TOTO et. al. (1995) e AGODOA et. al. (2001) foram finalmente selecionados dado que os outros cinco apresentavam restrições descritas abaixo:

1: Ishimitsu T et. al. Effects of valsartan on the progression of chronic renal insufficiency in patients with nondiabetic renal diseases. *Hypertens Res.* 2005 Nov;28(11):865-70.

Dos 22 pacientes do estudo, apenas 7 tinham diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva, inviabilizando a aplicação de seus resultados nesse estudo. Além disso, não são apresentados resultados sobre variação do RFG, mas sim da razão 1/creatinina sérica.

2: Naoyuki Nakao, Ashio Yoshimura, Hiroyuki Morita, Masyuki Takada, Tsuguo Kayano, Terukuni Ideur. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled Trial. *Lancet* 2003; 361: 117–24.

Menos de 20% dos pacientes tinham diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva; não foi avaliada a taxa de declínio do RFG.

3: Douglas JG et. al. ACE inhibition is effective and renoprotective in hypertensive nephrosclerosis: the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) trial. *Kidney Int Suppl.* 2003 Feb;(83):S74-6.

Trata-se do mesmo estudo publicado por AGODOA et. al. (2001). No entanto, nessa publicação não são informados os resultados de RFG em números absolutos, mas apenas em percentual de redução do declínio do RFG.

4: Flack JM. Effect of ramipril versus amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. *Curr Hypertens Rep.* 2002 Jun;4(3):183-4.

Resumo e artigo não disponíveis.

5: Rose GW et. al. Cilnidipine is as effective as benazepril for control of blood pressure and proteinuria in hypertensive patients with benign nephrosclerosis. *Hypertens Res.* 2001 Jul;24(4):377-83.

Apenas 20 pacientes; em fase inicial de nefropatia; desfechos analisados não incluíram declínio do RFG.

Com objetivo de complementar a busca no Medline, foi consultado também o Scielo. Inicialmente foi realizada busca bibliográfica com o termo “nefrosclerose hipertensiva” em qualquer dos campos, com resposta de “0 referências encontradas”. Posteriormente foi realizada busca com os termos “nefropatia” AND “hipertensão”, resultando em 20 referências encontradas, porém nenhuma delas tratava da progressão da nefrosclerose hipertensiva.

Um dos estudos selecionados da listagem obtida via Medline, de TOTO et. al. (1995), foi desenvolvido com o objetivo de avaliar o impacto do controle rigoroso da PA (PD entre 65 e 80 mmHg), quando comparado ao impacto do controle usual da PA

(PD 85 a 95 mm Hg). Durante o processo de randomização, além da estratificação por meta de controle pressórico, os pacientes também foram randomizados em dois grupos: enalapril x placebo. Ao longo do tratamento, outros anti-hipertensivos poderiam ser associados até atingir a meta de controle pressórico. No entanto, é importante ressaltar que na metodologia do estudo não há informações sobre a utilização de estatinas ou ARA II, o que é menos provável em decorrência do ano de publicação (1995).

Foram acompanhados 87 pacientes não diabéticos com diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva, hipertensão arterial (PAD \geq 95 mmHg), DRC (RFG \leq 70 mL/min) e excreção protéica $<$ 2 g/dia. O desfecho primário foi a taxa de declínio do RFG. O desfecho secundário foi a combinação de: 1) redução do RFG em 50% do valor inicial (ou duplicação da creatinina sérica inicial); 2) DREF; ou 3) óbito.

A média do tempo de seguimento foi de $40,5 \pm 1,8$ meses no grupo de controle rigoroso e de $42,2 \pm 2,1$ meses no grupo convencional. A faixa etária variou de 25 a 73 anos. Os resultados do estudo mostraram que a média da PAD durante o período de seguimento foi de 81 mmHg no grupo de controle rigoroso e de 87 mmHg no grupo convencional. A variação no RFG foi de $-0,31 \pm 0,45$ no grupo de controle rigoroso e de $-0,050 \pm 0,50$ mL/min/ano no grupo convencional ($p > 0,25$, IC 95% = -1,60 a 1,08, ou seja, diferença não significativa entre os grupos). Doze pacientes do total de 42 no grupo de controle rigoroso e 7 do total de 35 pacientes no grupo convencional atingiram o desfecho combinado ($p > 0,25$).

Nessa publicação, os autores apresentam apenas os resultados comparativos entre os grupos de controle rigoroso de PA e o grupo convencional, não informando sobre os dados relativos aos grupos enalapril e placebo, alegando que o controle pressórico foi semelhante, independente do anti-hipertensivo utilizado. Não informa, porém, se houve variação na taxa de declínio do RFG, de acordo com o medicamento usado para controle pressórico.

Os resultados acima (médias e grandes intervalos de confiança para variações no RFG nos dois grupos) não indicam efeito protetor renal do controle pressórico rigoroso.

A outra publicação selecionada da listagem obtida via Medline, AGODOA et. al. (2001), apresentou resultados parciais do ensaio clínico *African American Study of Kidney Disease and Hypertension* (AASK), realizado com objetivo de comparar o

efeito do ramipril (IECA), do amlodipino (bloqueador do canal de cálcio) e do metoprolol (beta-bloqueador) na progressão da doença renal hipertensiva.

Foram acompanhados 1094 pacientes americanos com ascendência africana, na faixa etária de 18 a 70 anos e com doença renal hipertensiva (RFG entre 20 e 65 mL/min), que iniciaram o seguimento durante o período de fevereiro de 1995 a setembro de 1998. Os pacientes foram randomizados para duas metas de controle pressórico: usual (PAM entre 102 e 107 mmHg) e baixa (PAM igual ou inferior a 92 mmHg) e para o tratamento com um dos medicamentos do estudo (ramipril 2,5 a 10 mg/dia), amlodipino (5 a 10 mg/dia) ou metoprolol (50 a 200 mg/dia). Se a meta pressórica não fosse atingida com as medicações do estudo, outros anti-hipertensivos poderiam ser associados (dentre eles não estava incluído nenhum da classe ARA II).

É importante destacar que os resultados apresentados por AGODOA et. al. (2001) se referem aos dados obtidos até setembro de 2000, quando o braço amlodipino foi interrompido por demonstrar menor efeito protetor renal que as outras medicações testadas. No entanto, as comparações entre ramipril e metoprolol e entre as duas metas pressóricas deveria continuar até o término programado do estudo. Como os pesquisadores precisavam manter o cegamento para as comparações ramipril x metoprolol e meta pressórica usual x baixa, essa publicação comparou a progressão da DRC apenas para os braços amlodipino e ramipril, considerando os dois grupos de meta pressórica conjuntamente.

O desfecho primário avaliado foi a variação no RFG na fase aguda – primeiros 3 meses e na fase crônica – restante do tempo de seguimento, sendo que os autores consideraram que esse última fase seria mais adequada para estimar a progressão da doença renal a longo prazo. O desfecho secundário avaliado foi o tempo decorrido desde a randomização até a ocorrência de qualquer dos eventos: 1) redução no RFG de 50% ou de 25 mL/min, tomando como referência a média das duas mensurações de RFG realizadas no início do estudo; 2) DREF ou 3) óbito. Outro desfecho secundário foi a excreção protéica urinária, expressada pela razão proteína urinária/creatinina.

Na tabela pós-randomização, os dois grupos foram comparados quanto às características demográficas e clínicas basais relacionadas aos principais fatores prognósticos para progressão da DRC (subítem 3.3), não sendo encontradas diferenças estatisticamente significativas. A média e o desvio padrão de idade foram de 54,2 (10,9) anos no grupo ramipril e 54,4 (10,7) anos no grupo amlodipino. A média e o desvio

padrão do RFG no início do estudo foram de 46,1 (13,6) mL/min no grupo ramipril e 46,8 (13,2) mL/min no grupo amlodipino.

A média de acompanhamento do RFG foi de 37 meses no grupo ramipril e 36 meses no grupo amlodipino. Com relação ao desfecho primário, na fase crônica, o declínio médio e o erro padrão foram de 2,07 (0,21) e 3,22 (0,33) mL/min/ano nos grupos ramipril e amlodipino, respectivamente. O declínio médio foi 1,15 mL/min/ano (IC 95% = 0,41 a 1,90) ou 36% mais lento no grupo ramipril. Em relação aos desfechos secundários, o grupo ramipril também apresentou melhores resultados na fase crônica: 38% de redução de risco de desfecho clínico (CI 95% = 13 a 56%) e menor proteinúria ($p = 0,001$) em comparação com o grupo amlodipino.

Os autores também analisaram os dados separadamente de pacientes com razão proteína urinária/creatinina $> 0,22$ (correspondente a proteinúria maior que 300 mg/dia). Nesse subgrupo e considerando todo o tempo de seguimento (fase aguda e fase crônica), os pacientes submetidos a tratamento com ramipril apresentaram declínio no RFG 36% mais lento (2,02 mL/min/ano, com erro padrão de 0,74) e uma redução de 48% no risco de desfecho clínico, quando comparados com os pacientes que fizeram uso de amlodipino.

No ano seguinte, WRIGHT et. al. (2002) publicaram resultados complementares do ensaio. A média e o desvio padrão da pressão arterial foi de 128x78 (12/8) mmHG no grupo com meta pressórica baixa e de 141/85 (12/7) mmHg no grupo com meta pressórica usual. A média da taxa de declínio do RFG não diferiu entre as duas metas pressóricas (-2,21 mL/min/ano para meta baixa e -1,95 mL/min/ano para meta usual). O grupo com controle mais rigoroso da PA também não apresentou risco significativamente reduzido de desfecho secundário (redução do risco = 2%; IC 95% = -22% a 21%; $p = 0,85$). Nenhuma das comparações entre medicamentos mostrou diferença estatisticamente significativa na taxa de declínio do RFG. No entanto, o grupo ramipril apresentou redução do risco de desfecho secundário em 22% quando em comparação com o metoprolol (IC 95% = 1% a 38%; $p = 0,04$) e em 38% (IC 95% = 14% a 56%; $p = 0,004$) quando em comparação com o amlodipino. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos metoprolol e amlodipino quanto ao risco de desfecho secundário.

Apesar das limitações dos estudos selecionados da listagem do Medline, TOTO et. al. (1995) e AGODOA et. al. (2001), para a utilização dos seus resultados nos cálculos de efetividade do presente estudo, e considerando as limitações metodológicas

dos outros estudos selecionados pelo Medline, realizamos uma média ponderada (por tamanho da amostra) das taxas de declínio do RFG encontradas por esses dois estudos. Desta forma, a taxa de declínio do RFG que será utilizada para estimativa da evolução dos pacientes da alternativa de adiamento 2 (nefrosclerose hipertensiva) foi calculada da seguinte forma:

$$\text{RFG} = \frac{\text{Tamanho da amostra A}}{\text{Tamanho da amostra A+B}} \times \text{RFG A} + \frac{\text{Tamanho da amostra B}}{\text{Tamanho da amostra A+B}} \times \text{RFG B}$$

Onde:

- a) Tamanho da amostra A = tamanho da amostra do grupo controle rigoroso da PA do ensaio de TOTO et. al. (1995) = 42 pacientes;
- b) Tamanho da amostra B = tamanho da amostra do grupo ramipril do ensaio de AGODOA et. al. (2001) = 436 pacientes;
- c) Tamanho da amostra A+B = soma do número da amostra A e número da amostra B = 478 pacientes;
- d) RFG A = taxa de declínio do RFG no grupo controle rigoroso da PA do ensaio de TOTO et. al. (1995) = 0,31 mL/min/ano;
- e) RFG B = taxa de declínio do RFG no grupo ramipril do ensaio de AGODOA et. al. (2001) = 2,07 mL/min/ano.

O resultado final da média ponderada foi de 1,91 mL/min/ano, que será usado como estimativa da evolução dos pacientes no braço adiamento 2.

3.5.6 – ESTUDOS UTILIZADOS PARA ESTIMATIVA DE ÓBITOS NOS PRIMEIROS SEIS MESES DE DIÁLISE

Para realizar a estimativa de óbitos nos primeiros seis meses de hemodiálise no grupo tradicional, utilizamos um estudo realizado no Hospital Souza Aguiar (LEIMANN et. al., 2008), que buscou avaliar o perfil e a letalidade de pacientes diabéticos e hipertensos que iniciaram hemodiálise de emergência no Serviço de Nefrologia entre janeiro e dezembro de 2006. Os resultados desse estudo refletem a realidade do grupo tradicional, em que os pacientes não são acompanhados em serviços especializados, chegando à fase dialítica sem o devido preparo multi-disciplinar e sem fístula artério-venosa instituída. Na maior parte das vezes, os pacientes são atendidos

em serviços de emergência, manifestando complicações da DRC, tais como edema agudo de pulmão, distúrbios hidroeletrólíticos graves e anemia severa, e necessitando de diálise de urgência.

Trata-se de estudo retrospectivo com pacientes hipertensos e diabéticos que iniciaram hemodiálise no Serviço de Nefrologia do referido hospital em caráter de emergência e que não participavam de programa crônico de terapia renal substitutiva. Foram excluídos do estudo pacientes com IRA ou em tratamento conservador de DRC que necessitaram ser submetidos à hemodiálise de forma eletiva, indivíduos com outras patologias renais ou pré-renais (como uropatia obstrutiva, rins policísticos e glomerulonefrite), e pacientes com diagnóstico de DRC durante internação motivada por outra doença. Retrospectivamente, foram analisados dados sobre idade, sexo, cor, bairro de residência, procedência, doença de base, exames laboratoriais antes da primeira HD (creatinina, uréia, hematócrito, potássio), realização de hemocultura, realização de fístula arterio-venosa (FAV) e evolução observada no Serviço de Nefrologia até a transferência para clínica satélite (centro de HD) ou óbito.

Foram incluídos no estudo 97 pacientes, sendo que 49 (50,5%) apresentavam como causa da DRC o DM, e 48 (49,5%) a HA. A mediana de idade era 56 anos e a média 54,7, com a faixa etária variando de 23 a 80 anos. O sexo masculino compreendia 53,6% dos casos. A evolução para o óbito ocorreu em 35,1% dos pacientes, sendo que, do total de óbitos, 23,5% ocorreram até sete dias, 52,9% até 30 dias, 68,5% até 60 e 83,2% até 90 dias. No subgrupo de diabéticos, a letalidade foi de 44,9% nos primeiros 6 meses de hemodiálise, sendo que a metade dos óbitos já havia ocorrido ao final de 2 meses de diálise. No subgrupo de hipertensos, a letalidade foi de 20% nos primeiros 6 meses de hemodiálise, sendo que da mesma forma que nos diabéticos a metade dos óbitos já havia ocorrido ao final de 2 meses de diálise. Com relação aos pacientes que não evoluíram para óbito no serviço de emergência, o tempo até a transferência para as clínicas satélites variou de 26 a 346 dias. Dentre os 63 pacientes transferidos, 61,9% realizaram FAV antes da transferência e 28,6% não realizaram, sendo que para 9,5% dos casos não havia informação.

Outro importante estudo nacional que nos permite inferir a sobrevida para pacientes em diálise é o de CUNHA et. al. (2007). Nesse estudo foram descritas as características de 14.419 pacientes com DRC em hemodiálise no Estado do Rio de Janeiro, segundo dados do Sistema de Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC), sendo também analisados o tempo até a primeira realização de

transplante e o tempo para óbito no período de 1998 a 2002. Do total de 14.419 pacientes, 55,3% eram do sexo masculino e 78,8% tinham menos de 65 anos. A diabetes representava a causa da doença renal em 15 % dos casos; e a hipertensão, em 42 %. Outras doenças de base analisadas foram a doença renal (23%), a doença congênita (2%) e outros (18%). Com relação à doença de base causadora da DRC, o estudo observou um percentual de óbitos de 42,7% entre os diabéticos e 29,3% entre os hipertensos. Em relação ao transplante, os resultados mostraram que, no período de 1998 a 2002, apenas 6,3% dos pacientes foram transplantados, 32,4% foram indicados e 6,3% inscritos na lista de espera. O estudo ainda revelou que a frequência do procedimento do primeiro transplante é menor entre os diabéticos (1,7%) do que entre portadores de outras doenças de base. Ao final do estudo, os autores consideram ser grave a situação dos pacientes com insuficiência renal crônica no Estado do Rio de Janeiro, seja pelo baixo acesso ao transplante renal, seja pelas altas taxas de mortalidade observadas nesse grupo de pacientes.

A escolha de utilizar os dados de LEIMANN et. al. (2008) para estimativa de óbitos nos primeiros 6 meses no grupo tradicional é baseada em três aspectos: a) como os dados de CUNHA et. al. (2007) foram obtidos por meio da APAC, não é possível conhecer o tipo de tratamento a que os pacientes foram submetidos no período pré-diálise, diferentemente do estudo de LEIMANN et. al. (2008), no qual os pacientes foram atendidos em caráter de urgência e não eram submetidos a procedimentos de adiamento da DRC; b) no estudo de CUNHA et. al. (2007) os pacientes não estavam necessariamente nos primeiros 6 meses de diálise, o que pode subestimar a mortalidade em questão; c) em sua publicação, CUNHA et. al. (2007) apresentam os dados em curvas de sobrevivência para período de 60 meses, o que torna a inferência de mortalidade para 6 meses pouco acurada.

Para estimativa do número de óbitos nos primeiros 6 meses de diálise nos grupos de adiamento, utilizaremos os resultados apresentados por BRADBURY et. al. (2007). Trata-se de estudo retrospectivo que analisou dados do “Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study” de 1996 a 2004, e buscou identificar quais os fatores preditores de morte em pacientes nefropatas no primeiro ano de hemodiálise. O estudo envolveu 4.802 pacientes, dentre eles 1989 com diagnóstico de nefropatia diabética e 1263 com diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva, e observou o desfecho óbito por qualquer causa e por causa específica no período de 0 a 120 dias e de 121 a 365 dias. Além disso,

foi avaliado o impacto de covariáveis demográficas e de cuidado dialítico, variáveis laboratoriais, da história médica e do cuidado médico pré-diálise sobre o desfecho óbito.

Com relação a algumas características importantes no momento de entrada do paciente no estudo, os autores informam que 12,7% já se apresentavam com fístula artério-venosa e que 73,1% haviam sido avaliados recentemente por nefrologista. Entre os 4802 pacientes, o risco de morte foi mais elevado nos primeiros 120 dias de hemodiálise, quando comparado ao período de 121 a 365 dias. As variáveis relacionadas ao desfecho óbito foram idade avançada, acesso venoso central, albumina < 3,5 g/dl, fósforo < 3,5 g/dl, câncer e ICC. O acompanhamento com nefrologista no período pré-diálise foi associado com risco reduzido de morte nos primeiros 120 dias de diálise, mas não no período subsequente.

Dos 1989 pacientes diabéticos que iniciaram hemodiálise, 151 evoluíram para óbito antes de 120 dias, 204 morreram no período de 121 a 365 dias, e 1634 sobreviveram ao final de 1 ano. Para realizar a estimativa do número de óbitos nos primeiros 180 dias, arbitramos que dos 204 pacientes que faleceram no intervalo de 121 a 365 dias, 51 morreram nos primeiros dois meses desse segundo período. Desta forma, teríamos 202 pacientes falecidos no primeiro semestre = 10,15% de mortalidade. Para os cálculos de descontos de anos vividos, arbitramos que a média do tempo para óbito foi de 2 meses, assim como encontrado no estudo de LEIMANN et. al. (2008).

Dos 1263 pacientes hipertensos que iniciaram hemodiálise, 112 evoluíram para óbito antes de 120 dias, 114 morreram no período de 121 a 365 dias, e 1037 sobreviveram ao final de 1 ano. Para estimar o número de óbitos nos primeiros 180 dias, arbitramos que dos 114 pacientes que faleceram no período de 121 a 365 dias, 29 morreram nos primeiros dois meses desse segundo período. Desta forma, teremos 141 pacientes que morreram no primeiro semestre = 11,16% de mortalidade. Da mesma forma que nos diabéticos, arbitramos que a média do tempo para óbito foi de 2 meses.

Em conclusão, os estudos de sobrevida de pacientes em período dialítico de LEIMANN et. al. (2008) e BRADBURY et. al. (2007) serão utilizados para estimar o número de óbitos nos primeiros seis meses de HD no grupo tradicional e nos grupos de adiamento, respectivamente. Serão utilizados os percentuais de mortalidade de 44,9% para diabéticos e 20% para hipertensos no grupo tradicional (LEIMANN et. al., 2008) e de 10,15% para diabéticos e 11,16% para hipertensos nos grupos de adiamento (BRADBURY, et. al., 2007).

Ao final da apresentação dos ensaios clínicos e meta-análises, realizamos um resumo dos padrões utilizados para estimativas de taxa de declínio do RFG e taxa de óbitos (quadro 3).

Quadro 3 – Resumo dos padrões utilizados para estimativas de taxa de declínio do RFG e taxa de óbitos retirados dos ensaios clínicos e meta-análises analisadas

Estudo	Padrão	Estimativa	Limitações na aplicação
Benefício do IECA no tratamento tradicional (nefropatia diabética)			
LEWIS et. al. (1993)	- 8,0 mL/min/ano	RFG e número de óbitos do braço tradicional.	Idade, diabetes tipo 1, adesão
Benefício do IECA com procedimentos básicos de adiamento (nefropatia diabética)			
BARNETT et. al. (2004)	- 2,98 ml/min/ano	RFG e n. de óbitos do braço adiamento 2	Estágio da DRC
Benefício IECA + ARA II (nefropatia diabética)			
SENGUL et. al. (2006)	- 0,9 ml/min/ano	RFG dos braços adiamento 3 e 4	Estágio da DRC Exclusões pós-randomização
Benefício da estatina (nefropatia diabética)			
STRIPPOLI et. al. (2008)	Redução 20% dos óbitos	Número de óbitos nos braços 2 e 4	Inclusão de pacientes em diálise/transplantados
Benefício do IECA + controle pressórico (nefrosclerose hipertensiva)			
TOTO et. al. (1995)	-0,31 ml/min/ano	RFG e n. de óbitos do braço adiamento 2	Sem diferença significativa entre controle rigoroso PA x controle usual
AGODOA et. al. (2001)	- 2,07 ml/min/ano	RFG e n. de óbitos do braço adiamento 2	População: americanos negros
Mortalidade nos primeiros seis meses de diálise (nefropatia diabética e nefrosclerose hipertensiva)			
LEIMANN et. al. (2008)	Mortalidade 44,9% (DM) e 20% (HA)	Taxa de óbitos nos primeiros 6 meses de diálise para grupo tradicional	Critérios para classificação de hipertensos
BRADBURY et. al. (2007)	Mortalidade 10,15% (DM) e 11,16% (HA)	Taxa de óbitos nos primeiros 6 meses de diálise para adiamento 2,3,4(DM) e 2(HA)	Fístula artério-venosa em 12,7% dos pacientes

3.6 – ALTERNATIVAS A SEREM COMPARADAS E PROTOCOLO DA ANÁLISE DE DECISÃO

A condição Doença Renal Crônica pode ser trabalhada com diferentes árvores de decisão preliminares (diferentes recortes de população dentro dos sub-grupos DRC HA e DRC DM, diferentes screenings, desfechos e custos), tendo em vista as incertezas relacionadas à população abrangida pelo eventual programa de adiamento, às intervenções associadas nos diferentes momentos da história natural e aos desfechos considerados.

Portanto, arbitraremos algumas propostas, a serem implementadas no SUS e de interesse para a saúde pública, para as análises de decisão preliminares, propostas que serão avaliadas sumariamente a partir das evidências disponíveis para que consigamos selecionar a árvore de decisão a ser considerada mais cuidadosamente.

Considerando os conhecimentos apresentados acerca da patogenia, fatores genéticos e prognósticos relacionados à progressão da DRC, bem como as propostas gerais das sociedades de especialistas, como a Sociedade Brasileira de Nefrologia e a National Kidney Foundation, e a realidade atual do SUS, utilizaremos inicialmente as seguintes alternativas de tratamento da fase pré-dialítica da DRC, a serem comparadas na análise de decisão:

- **Tratamento tradicional (similar ao Hiperdia real):** Consideramos como tratamento tradicional aquele que é oferecido pelo Hiperdia / SUS na prática, ou seja, controle da pressão arterial, com uso de IECA e outros anti-hipertensivos disponibilizados pelo SUS – propranolol, captopril, hidroclorotiazida, e controle da glicemia, com glibenclamida, metformina e insulina NPH. É importante ressaltar que os tratamentos para HA e DM (uso de hipertensivos, hipoglicemiantes e insulina), sem intervenções específicas de adiamento da DRC, não constituem propostas completas de intervenções para a doença renal, e sim para aquelas condições simplesmente. No entanto, como foi explicitado na seção 3.2, tais intervenções também são efetivas no adiamento da DRC, e, por isso, serão consideradas como o tratamento tradicional, “mínimo” ou “básico”, a ser comparado na análise de decisão.
- **Adiamento 1 (UERJ):** Consideramos como programa de adiamento atualmente aplicado no Brasil aquele oferecido por alguns centros universitários, como a UERJ,

que inclui controle rigoroso da pressão arterial e glicemia, orientação nutricional com restrição protéica, manejo da anemia e de distúrbios hidroeletrólíticos, acompanhamento por equipe multi-profissional (incluindo psicólogo, nutricionista, nefrologista, etc), uso de IECA, ARA II e estatinas. É importante salientar que esses programas utilizam as mesmas diretrizes para adiamento da DRC que são utilizadas nos ensaios clínicos mais recentes, cujos resultados serão utilizados para os cálculos de efetividade dos braços adiamento 2, 3 e 4. No entanto, possivelmente, esses programas apresentam menores taxas de adesão, quando comparados aos grupos de pacientes acompanhados nos ensaios clínicos, devido a diversos fatores como o baixo nível sócio-econômico dos pacientes que utilizam o SUS e a falta de incentivo financeiro para aquisição de insumos e medicamentos, dentre outros.

- **Adiamento 2** - programa de adiamento conforme diretrizes nacionais e internacionais, incluindo estatina. Inclui controle rigoroso da pressão arterial e glicemia, orientação nutricional, acompanhamento por equipe multiprofissional e uso de IECA e estatinas, bem como manejo da anemia e outras complicações da DRC.
- **Adiamento 3** - programa de adiamento conforme diretrizes nacionais e internacionais, incluindo ARA II. Inclui controle rigoroso da pressão arterial e glicemia, orientação nutricional, acompanhamento por equipe multiprofissional e uso de IECA e ARA II, bem como manejo da anemia e outras complicações da DRC.
- **Adiamento 4** - programa de adiamento conforme diretrizes nacionais e internacionais, incluindo estatina + ARA II. Inclui controle rigoroso da pressão arterial e glicemia, orientação nutricional, acompanhamento por equipe multiprofissional e uso de IECA, ARA II e estatinas, bem como manejo da anemia e outras complicações da DRC.

Para a elaboração do protocolo da análise de decisão, definimos alguns aspectos relevantes que determinam recortes com relação à população estudada, aos desfechos e às intervenções. Apresentamos abaixo os recortes e suas respectivas justificativas:

1) População:

a) Doenças de base relacionadas à DRC – HA e DM. Justifica-se a escolha da HA e DM pela alta prevalência, morbi-mortalidade e impacto dessas doenças como causa de DRC no Brasil. Quanto à HA, não foi possível obter dados de efetividade para todos os braços da análise comparativa, conforme pode ser observado nos ensaios

encontrados na seção 3.5.5. Isso provavelmente se deve ao fato de que grande parte dos pacientes com DRC evoluem com hipertensão arterial secundária à doença renal, o que dificulta a distinção desse grupo dos pacientes com HA primária. Desta forma, foi realizada uma análise de efetividade, separadamente para nefropatia diabética e nefrosclerose hipertensiva, sendo que nesse último caso foram comparados apenas os dois braços, a saber:

- Adiamento 1: programa de adiamento atualmente aplicado no Brasil em alguns centros universitários (utilizando como modelo o Programa de Adiamento da DRC da UERJ)
- Adiamento 2: programa de adiamento incluindo as intervenções: controle pressórico + uso de IECA

b) Faixa etária: adulto (acima de 19 anos) e idoso. Incluímos no presente estudo também os adultos jovens, com o objetivo de agregar os pacientes com diabetes tipo 1, que em geral têm o diagnóstico da doença de base ainda na infância ou adolescência.

c) Fase da DRC. Arbitramos o início do acompanhamento em N3, devido à dificuldade de fazer o screening nas fases iniciais da doença no SUS.

d) Tipo de diabetes. Incluiremos os pacientes com diabetes tipo I e tipo II, já que os estudos sobre fator prognóstico avaliados não apresentam o tipo de diabetes como fator prognóstico relevante.

2) Desfechos primários: N5 e óbito (geral e DCV). Justifica-se a inclusão de óbito por DCV como desfecho primário, já que os pacientes com DRC evoluem com frequência expressiva para óbito por DCV, sendo fator relevante na avaliação de efetividade de um programa de adiamento.

3) Eventos intermediários: internação por DCV e eventos adversos. Os eventos adversos apresentam, no contexto da DRC, grande impacto sobre a adesão ao tratamento, a qualidade de vida e a sobrevivência desses pacientes, além de determinarem aumento nos custos do tratamento, devido à necessidade de maior número de consultas, substituição por medicamentos mais caros, realização de exames complementares, e, em alguns casos, internação para tratamento de tais eventos. As internações hospitalares também representam importante evento intermediário, com expressivo impacto sobre os custos no tratamento da DRC. Nessa análise de decisão, no entanto, esses eventos não serão

contabilizados, devido à falta de informações consistentes sobre os mesmos nos ensaios clínicos disponíveis.

4) Screening (detecção) para DRC:

Com relação à detecção da DRC, consideramos que os braços de adiamento utilizam: a) RFG estimado a partir da creatinina sérica – exame de fácil execução, baixo custo e amplamente difundido no SUS.

b) Razão albumina/creatinina urinária – para avaliação de lesão renal.

c) Ecografia de rins e vias urinárias – para descartar outras causas de DRC como doença renal policística e litíase renal.

No grupo tradicional, geralmente o único exame disponível é a mensuração da creatinina sérica, sendo realizado com frequência irregular (estimamos aproximadamente a cada 3 anos).

Apesar de sua importância no diagnóstico precoce e seu impacto nos custos do tratamento da DRC, a falta de informações sobre a acurácia dos diversos métodos de screening e diagnóstico em nosso meio impossibilitou a inclusão de tais intervenções de screening na análise de efetividade.

5) Intervenções de adiamento (prevenção/tratamento): Estatina e ARA II

Levando em conta as alternativas preselecionadas ao início da presente seção, em relação ao adiamento, existem vários procedimentos que vêm sendo referidos como efetivos (controle pressórico com anti-hipertensivos, particularmente os IECA e ARA II, controle glicêmico, dieta com restrição protéica, manejo da anemia, etc.) e custo-efetivos (IECA, dieta com restrição protéica, etc.) em programas que se qualificam como baseados em evidências científicas, conforme a literatura revisada anteriormente. Dado as limitações de tempo para a elaboração do presente trabalho, não seria possível analisar as evidências científicas disponíveis relativas a cada conjunto correspondente às alternativas e/ou aquela disponível para cada componente das alternativas. Por outro lado, a literatura disponível sobre a eficácia/efetividade de alguns desses componentes e sobre cada conjunto a ser comparado é bastante limitada.

Alguns desses procedimentos são difundidos no SUS (controle pressórico com anti-hipertensivos, incluindo os IECA, e controle glicêmico). Para outras tecnologias, aparentemente, não haveria evidências suficientes do tamanho da eficácia nos sub-grupos de interesse (como a estatina para o desfecho adiamento de N5) (STRIPPOLI et.

al., 2008) ou há falhas relevantes no desenho dos estudos (como a interrupção do tabagismo).

Considerando que a dislipidemia e a pressão arterial elevada contribuiriam para acelerar a progressão da DRC e para aumentar a incidência de DCV, ou seja, são fatores prognósticos de DRC e DCV, conforme os resultados dos estudos analisados na seção 3.3, parece relevante analisar os estudos que avaliam os tipos e tamanhos de efeitos da estatina e de anti-hipertensivos nas alternativas para DRC em pauta. Por outro lado, considerando que o custo do ARA II é significativamente mais alto que o do IECA e que ele teria efeito suplementar ao IECA, quando utilizado em associação com essa medicação, parece importante focalizar, com relação aos anti-hipertensivos a evidência relacionada ao tamanho desse efeito, em que tipo de população e a qualidade dos ensaios correspondentes.

Para obtenção dos dados de efetividade dos procedimentos estudados de forma mais aprofundada (ARA II e estatinas), foi realizada uma estratégia de busca de ensaios clínicos e de meta-análises sobre o assunto, com elaboração dos termos MESH e dos QUERYs. Em seguida, foi aplicado protocolo para análise das publicações encontradas (seção 3.5).

Não é objetivo desse estudo avaliar as alternativas de terapia substitutiva. A hemodiálise será utilizada no modelo como referência para contabilizar custos, porque é responsável por 90% das diálises no Brasil.

6) Custos:

Como a análise de decisão é uma etapa anterior à análise de custo-efetividade, é importante identificar e explicitar os componentes das alternativas que podem impactar na efetividade e ainda nos custos diferenciais dessas alternativas. No entanto, como se trata de estudo de efetividade, a análise dos custos nas alternativas de adiamento não é objetivo do presente estudo.

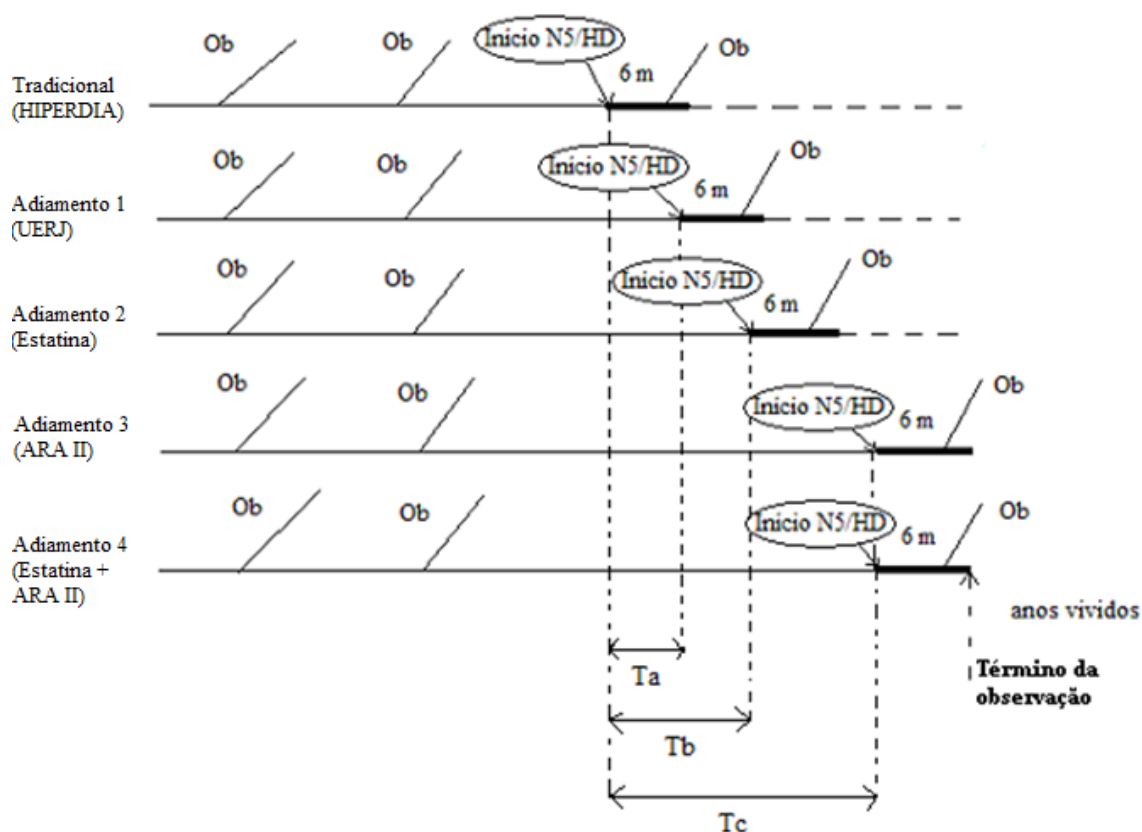
3.7 - ELABORAÇÃO E CÁLCULOS PARA ANÁLISE DE EFETIVIDADE

3.7.1 – NEFROPATIA DIABÉTICA

Com base no modelo subjacente à análise de decisão (seção 3.1) e no protocolo da análise de decisão apresentado na seção 3.6, podemos estabelecer um esquema hipotético de evolução clínica de pacientes com nefropatia diabética (figura 7) para comparação das cinco alternativas pré-estabelecidas. Como se trata de um esquema hipotético, ainda não é possível definir com exatidão qual a diferença entre as efetividades dos diversos braços. Estima-se que o tratamento tradicional, oferecido pelo SUS aos pacientes diabéticos atendidos na atenção primária, apresenta o menor tempo até a necessidade de início da diálise, já que para esse grupo são aplicadas apenas as intervenções de tratamento voltadas para as doenças de base. Nesse esquema, os pacientes submetidos ao tratamento tradicional necessitarão de diálise mais precocemente, e permanecerão em terapia substitutiva por mais tempo.

Os outros quatro braços do esquema hipotético apresentam as alternativas de adiamento da DRC. O braço adiamento 1 (programa de adiamento atualmente aplicado no Brasil em alguns centros universitários) foi representado logo após o braço tradicional, porque estima-se que os problemas relacionados à baixa adesão, já citados na seção 3.6, devam interferir na efetividade do programa. Nos braços seguintes, espera-se um aumento na efetividade, com adiamento da necessidade de diálise, considerando a utilização dos procedimentos adotados em tais programas e a melhor adesão observada nos ensaios clínicos, quando em comparação com os programas adotados no Brasil (adiamento 1). Entre os braços adiamento 3 e adiamento 4, estima-se que não haja diferença significativa com relação à queda do RFG, com tempos semelhantes para início da diálise. No entanto, no braço de adiamento 4, espera-se que o número de óbitos por DCV seja menor que no braço de adiamento 3, devido à utilização da estatina, o que provavelmente impactará no número final de anos vividos.

Figura 7 – Esquema hipotético da evolução clínica a ser compreendida pelo presente estudo de populações de doentes com nefropatia diabética submetidas a diferentes programas de adiamento da DRC



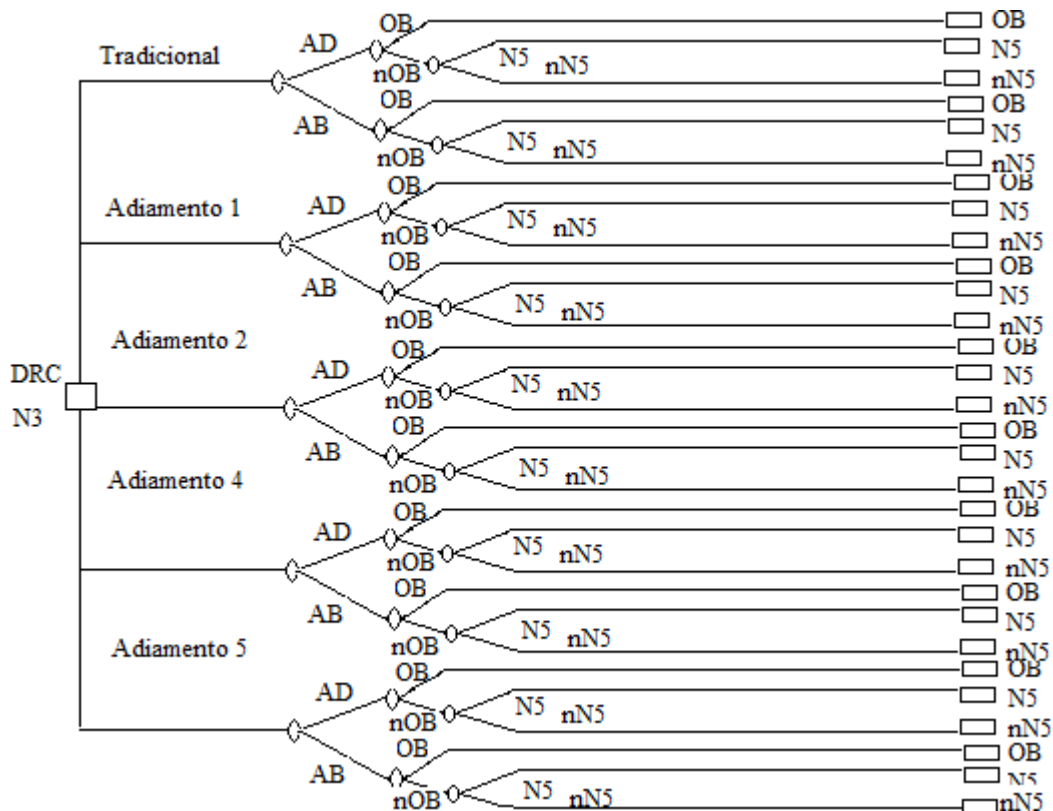
LEGENDA:

- Tratamento tradicional é aquele oferecido pelo Hiperdia / SUS na prática, ou seja, controle da pressão arterial, com uso de IECA e outros anti-hipertensivos disponibilizados pelo SUS – propranolol, captopril, hidroclorotiazida, e controle da glicemia, com glibenclamida, metformina e insulina NPH.
- Adiamento 1: programa de adiamento atualmente aplicado no Brasil em alguns centros universitários (utilizando como modelo o Programa de Adiamento da DRC da UERJ)
- Adiamento 2: programa de adiamento conforme diretrizes nacionais e internacionais, incluindo Estatina
- Adiamento 3: programa de adiamento conforme diretrizes nacionais e internacionais, incluindo ARA II

- Adiamiento 4: programa de adiamiento conforme diretrizes nacionais e internacionais, incluindo Estatina + ARA II
- Ob: óbitos
- 6m: primeiros seis meses de hemodiálise
- N5: fase dialítica da DRC
- HD: hemodiálise
- Ta, Tb e Tc: estimativas de tempos de adiamiento

Se considerarmos o esquema hipotético demonstrado acima para um prazo específico de tempo, podemos construir um esboço de árvore de decisão (figura 8) com as cinco alternativas de tratamento. Em cada grupo, os pacientes poderão aderir ou não ao tratamento, e, ao final do período de acompanhamento, poderão evoluir para óbito, para N5 ou permanecer em fase pré-dialítica.

Figura 8 - Esboço de árvore de decisão para comparação de programas de atenção à DRC (nefropatia diabética) na fase pré-dialítica



LEGENDA:

- DRC: doença renal crônica
- N3: fase 3 da DRC
- AD: adesão
- AB: abandono
- OB: óbito
- nOB: não óbito
- N5: fase dialítica da DRC
- nN5: paciente permanece em fase pré-dialítica durante o tempo de seguimento

Estimativa da efetividade comparada das alternativas analisadas

Como a maior parte dos ensaios clínicos utiliza o declínio do RFG como forma de apresentação do resultado de efetividade dos programas de adiamento, não é possível aplicar os dados na análise de decisão sob o formato de probabilidades de ocorrência dos desfechos N5 e morte por DCV.

Desta forma, foi realizada uma análise de efetividade utilizando as informações sobre declínio do RFG no grupo intenção de tratamento e aplicando o desconto de óbitos, como descrito a seguir:

Passo 1:

$$\text{Tempo para N5} = (60 - 15) / X = Y \text{ anos}$$

Onde: 60 é o RFG no início de N3 (em mL/min)

15 é o RFG no início de N5 (em mL/min)

X é a taxa de declínio do RFG no grupo intenção de tratamento (em mL/min)

Y é o número médio de anos gastos pelos pacientes submetidos ao programa em questão desde o início de N3 até o início de N5.

Passo 2: Estimamos a taxa de óbito do grupo intenção de tratamento (em óbitos/ano/paciente); aplicamos este valor, acrescido das probabilidades de óbito da tabela de mortalidade do IBGE para o ano de 2003 (IBGE, 2003), em uma tabela de descontos anual, considerando um número inicial de 1000 pacientes iniciando o

seguimento com 55 anos de idade; e chegamos ao número total de óbitos ocorrido no grupo ao final de “Y” anos.

Passo 3: Arbitramos que os óbitos ocorrem em média no meio do período de seguimento, então teremos uma perda em anos de:

$$\text{Número total de óbitos} \times (\text{“Y”} / 2) = Z \text{ (número de anos perdidos decorrentes de óbitos).}$$

Passo 4: Para 1000 pacientes acompanhados a partir de N3, teremos o número total de anos até N5 com desconto de óbitos de:

$$\text{Número de anos vividos até N5} = (Y \times 1000) - Z \text{ (em anos)}$$

Passo 5: Os passos 1 a 4 foram repetidos para todas as 5 alternativas. No braço “Adiamento 1” - programa de adiamento atualmente aplicado no Brasil em alguns centros universitários, foram utilizadas as informações contidas no banco de dados do Ambulatório de Nefrologia da UERJ, para cálculo da taxa de declínio do RFG.

Passo 6: Para estimar o número de óbitos nos primeiros 6 meses de hemodiálise, para as alternativas de Adiamento, no grupo hipotético inicial de 1000 pacientes, foram utilizadas as taxas de óbitos e a média de sobrevida nos primeiros 6 meses, obtidas nos ensaios clínicos, como descrito a seguir:

$$\begin{aligned} &\text{Número de anos vividos nos primeiros 6 meses de diálise} = \\ &(\text{Número de pacientes que sobreviveram} \times T1) + (\text{Número de pacientes que evoluíram} \\ &\text{para óbito} \times T2) \end{aligned}$$

Onde: T1 = 0,5 anos (6 meses)

T2 = tempo médio de sobrevida dos pacientes que evoluíram para óbito em anos

Passo 7: O passo 6 foi realizado para o grupo tradicional utilizando dados do estudo de LEIMANN et. al. (2008), conforme detalhado na seção 3.5.6.

Passo 8: Para cada alternativa estudada, foi realizada a soma dos anos vividos no período pré-diálise e nos primeiros 6 meses de diálise, chegando ao total de anos vividos (do início de N3 até os primeiros 6 meses de diálise).

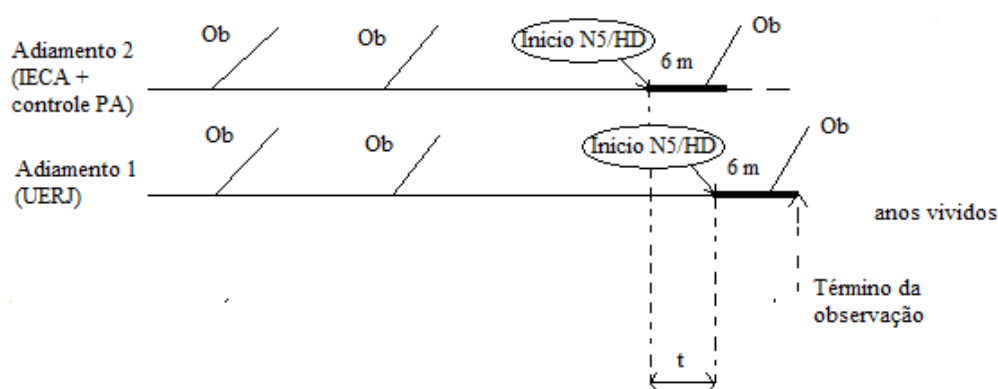
Passo 9: O resultado das análises de efetividade foi apresentado sob a forma de diferenciais de número total de anos ganhos (entre o grupo tradicional e cada alternativa de adiamento).

Passo 10: Essas comparações foram utilizadas para definir estratégias de difusão secundária do programa de adiamento da DRC no SUS.

3.7.2 – NEFROSCLEROSE HIPERTENSIVA

Considerando os conhecimentos teóricos sobre a evolução da DRC e o protocolo da análise de decisão apresentado na seção 3.6, podemos estabelecer um esquema hipotético de evolução clínica de pacientes com nefrosclerose hipertensiva (figura 9) para comparação das duas alternativas pré-estabelecidas. Estima-se que a progressão da DRC no braço adiamento 1 (UERJ) seja mais lenta do que no braço adiamento 2 (controle pressórico + uso de IECA), já que no programa da UERJ são utilizadas outras intervenções como o ARA II e as estatinas. Considerando o esquema proposto para um prazo específico de tempo, construímos o esboço de árvore de decisão apresentado na figura 10.

Figura 9 – Esquema hipotético da evolução clínica a ser compreendida pelo presente estudo de populações de doentes com nefrosclerose hipertensiva submetidas a diferentes programas de adiamento da DRC

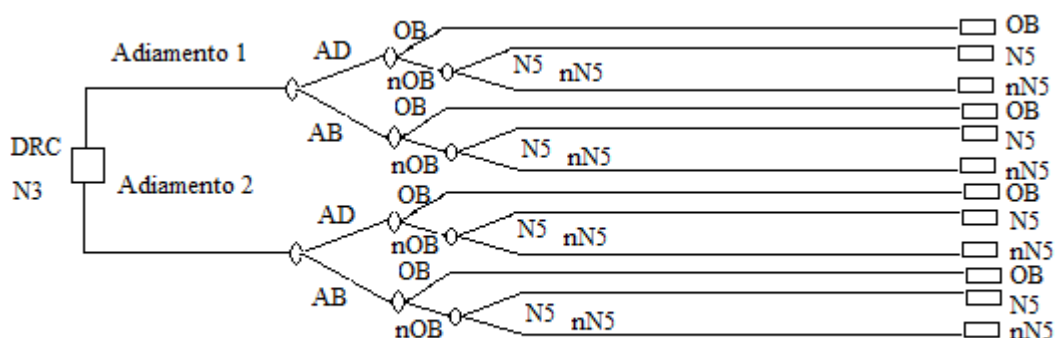


LEGENDA:

- Adiamento 1: programa de adiamento atualmente aplicado no Brasil em alguns centros universitários (utilizando como modelo o Programa de Adiamento da UERJ)
- Adiamento 2: programa de adiamento incluindo as intervenções: controle pressórico + uso de IECA

- Ob: óbitos
- 6m: primeiros seis meses de hemodiálise
- N5: fase dialítica da DRC
- HD: hemodiálise
- t: estimativa de tempo de adiamento

Figura 10 - Esboço de árvore de decisão para comparação de programas de atenção à DRC (nefrosclerose hipertensiva) na fase pré-dialítica



LEGENDA:

- DRC: doença renal crônica
- N3: fase 3 da DRC
- AD: adesão
- AB: abandono
- OB: óbito
- nOB: não óbito
- N5: fase dialítica da DRC
- nN5: paciente permanece em fase pré-dialítica durante o tempo de seguimento

A estimativa da efetividade comparada das alternativas analisadas segue os mesmos passos descritos para a nefropatia diabética (seção 3.7.1).

3.8 – ANÁLISE DO BANCO DE DADOS DA UERJ

Para fazer uma estimativa da efetividade do Programa de Adiamento da DRC da UERJ, analisamos um banco de dados composto por 248 pacientes nefropatas diabéticos e/ou hipertensos, atendidos no ambulatório no período de 2000 a 2006. Dentre o número total de pacientes, 114 (46%) eram hipertensos e 134 (54%) eram diabéticos ou diabéticos com hipertensão; 120 eram do sexo feminino (48%) e 128 (52%) do sexo masculino. A mediana de idade foi de 63 anos e a média de 61 anos.

3.8.1 – NEFROPATIA DIABÉTICA

Como o objetivo da análise é avaliar a efetividade do programa de adiamento em pacientes com nefropatia diabética, restringimos inicialmente o banco de dados a 134 pacientes diabéticos com DRC. Destes, 10 apresentavam-se em fase N5 no início do acompanhamento, 12 foram acompanhados por menos de 1 (um) ano, e 3 pacientes foram excluídos porque para eles não estavam disponíveis dados de RFG inicial e/ou final, restando para análise um total de 109 pacientes (tabela 14). Dentre os três pacientes excluídos por falta de informações sobre RFG, sabemos que um abandonou o seguimento por causa desconhecida e dois evoluíram para diálise.

Tabela 14 – Evolução dos pacientes diabéticos acompanhados no Programa de Adiamento da DRC da UERJ

Evolução	Número	Percentual(%)
Abandono *	19	17,4
Hemodiálise	17	15,6
Óbito**	11	10,1
Permanecem no ambulatório	62	56,9
Total	109	100,0

* Para abandono, consideramos todos os pacientes que não compareceram ao ambulatório de 2005 em diante.

** Os óbitos foram decorrentes de: 6 sem causa definida, 3 por DCV, 2 por outra causa que não DCV (1 por sepse e 1 por complicações de DM).

Após avaliação inicial dos dados, foi realizado o cálculo do período de seguimento de cada paciente (em anos), subtraindo a data do RFG final da data do RFG inicial no programa. Em seguida, foi calculado o diferencial de RFG de cada paciente, subtraindo o RFG final do RFG inicial (em mL/min). Para cada indivíduo, foi obtida a seguinte taxa:

Taxa de declínio de RFG =	RFG final – RFG inicial
(em mL/min/ano)	_____
	Data do RFG final – data do RFG inicial

E finalmente, foi calculada a média das taxas de declínio do RFG:

Média das taxas de declínio do RFG =	Soma das taxas de declínio RFG
(em mL/min/ano)	_____
	Número total de pacientes

3.8.2 – NEFROSCLEROSE HIPERTENSIVA

Com relação à análise dos dados dos pacientes com nefrosclerose hipertensiva, restringimos o banco de dados inicial de 248 pacientes a 114 pacientes hipertensos com DRC. Destes, 6 apresentavam-se em fase N5 no início do acompanhamento, 10 foram acompanhados por menos de 1 (um) ano, e 2 pacientes foram excluídos porque para eles não estavam disponíveis dados de RFG inicial e/ou final, restando para análise um total de 96 pacientes (tabela 15). A respeito dos dois pacientes excluídos por falta de informações sobre RFG, sabemos que ambos evoluíram para óbito por causa desconhecida.

Tabela 15 – Evolução dos pacientes hipertensos acompanhados no Programa de Adiamento da DRC da UERJ

Evolução	Número	Percentual(%)
Abandono *	09	9,4
Hemodiálise	06	6,3
Óbito**	05	5,2
Permanecem no ambulatório	76	79,1
Total	96	100,0

* Para abandono, consideramos todos os pacientes que não compareceram ao ambulatório de 2005 em diante.

** Os óbitos foram decorrentes de: 4 sem causa definida e 1 por DCV (infarto agudo do miocárdio)

O cálculo da média das taxas de declínio do RFG foi realizado da forma descrita na seção 3.8.1.

CAPÍTULO 4 – RESULTADOS

Com o objetivo de avaliar o impacto dos programas de adiamento da progressão da DRC em pacientes com nefropatia secundária a DM e HA, foram realizadas análises de efetividade, considerando as duas populações separadamente. Essa análise diferenciada entre diabéticos e hipertensos se faz necessária devido às particularidades da doença renal nas duas populações, inclusive quanto à velocidade de progressão da doença, e devido ao fato da maioria dos ensaios clínicos utilizados para compor a análise de efetividade estudarem separadamente esses dois tipos de pacientes.

4.1 – NEFROPATIA DIABÉTICA

Os resultados apresentados abaixo correspondem a uma análise de efetividade de diferentes programas de atenção direcionados para pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2, considerando o período de seguimento iniciando em N3 e terminando após os 6 primeiros meses de diálise, conforme justificado nas seções 3.6 e 3.7.

4.1.1 - PERÍODO PRÉ-DIALÍTICO

4.1.1 - A - TRADICIONAL

Para a estimativa da evolução dos pacientes submetidos ao tratamento tradicional foram utilizados os dados de RFG do estudo de LEWIS et. al.(1993), conforme discutido na seção 3.5.1.

A – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS NO PERÍODO PRÉ-DIÁLISE

No estudo de Lewis (1993), 207 pacientes diabéticos receberam captopril, evoluindo com taxa de declínio da filtração glomerular de 8,0 mL/min/ano, pela análise de intenção de tratamento.

Para uma estimativa de 1000 pacientes acompanhados a partir de N3, teremos o seguinte cálculo para anos vividos (por paciente) no período pré-diálise:

$$\text{Tempo para N5 (tradicional)} = (60 - 15) / 8 = 5,6 \text{ anos}$$

B – DESCONTO DE ÓBITOS

Durante o estudo de LEWIS et. al. (1993), ocorreram 8 óbitos no grupo captopril. Considerando o tempo médio de seguimento de 2,7 anos, supôs-se que houve 2,96 óbitos para cada ano de seguimento no grupo captopril. Se ocorreram 2,96 óbitos em 1 ano, em grupo de 207 pacientes, calculamos que a proporção de óbitos foi de 0,014 óbitos/ano/paciente.

Extrapolando para uma estimativa do tratamento tradicional, consideramos um grupo de 1000 pacientes, iniciando o seguimento com média de idade de 55 anos. O próximo passo é aplicar a taxa de óbito de 0,014 acrescido das probabilidades de óbito da tábua de mortalidade do IBGE para o ano de 2003 (IBGE, 2003), conforme a tabela 16 abaixo. Chegamos então ao total de 138 óbitos.

Tabela 16 – Óbitos estimados para o grupo de tratamento tradicional (nefropatia diabética)

Ano	Número de Pacientes (inicial e final)	Óbitos	RFG (inicial e final)
1	1000,00 - 975,79	24,21	60 - 52
2	975,79 - 951,39	24,39	52 - 44
3	951,39 - 926,82	24,57	44 - 36
4	926,82 - 902,08	24,74	36 - 28
5	902,08 - 877,18	24,90	28 - 20
5,6	877,18 - 862,14	15,04	20 - 15
		137,86 (total)	

Se arbitrarmos que os óbitos ocorreram em média no meio do período de seguimento, então temos uma perda em anos de $138 \times 2,8 = 386$ anos.

C – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS ATÉ N5, CONSIDERANDO PERDAS POR ÓBITOS

Para 1000 pacientes acompanhados a partir de N3, temos o número total de anos até N5 com desconto de óbitos de:

$$\text{Número de anos vividos até N5} = (5,6 \times 1000) - 213 = 5600 - 386 = 5.214 \text{ anos}$$

4.1.1 - B - ADIAMENTO 1 – ADIAMENTO UERJ

A – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS NO PERÍODO PRÉ-DIÁLISE

Analisando os dados de evolução do RFG dos pacientes com nefropatia diabética atendidos no Ambulatório de Nefrologia da UERJ, considerando aqueles que se encontravam no estágio N1 a N4 no início do seguimento, e aqueles com tempo de seguimento mínimo de 1 (um) ano (conforme seção 3.8.1), obtivemos a média da taxa de declínio do RFG de 3,08 mL/min/ano.

Para uma estimativa de 1000 pacientes acompanhados a partir de N3, teremos o seguinte cálculo para anos vividos (por paciente) no período pré-diálise:

$$\text{Tempo para N5 (adiamento 1)} = (60 - 15) / 3,08 = 14,6 \text{ anos}$$

B - DESCONTO DE ÓBITOS

Conforme apresentado na metodologia (seção 3.8.1), do total de 109 pacientes, ocorreram 11 óbitos. O tempo médio de seguimento no grupo foi de 2,67 anos. Supôs-se que ocorreram 4,12 óbitos para cada ano de seguimento, com uma taxa de 0,0378 óbitos/ano/paciente.

Extrapolando para uma estimativa do grupo de adiamento 1, consideramos um grupo de 1000 pacientes, iniciando o seguimento com média de idade de 55 anos. O próximo passo é aplicar a taxa de óbito de 0,0378 acrescido das probabilidades de óbito da tábua de mortalidade do IBGE para o ano de 2003 (IBGE, 2003), conforme a tabela 17 abaixo. Chegamos então ao total de 563 óbitos.

Tabela 17 – Óbitos estimados para grupo adiamento 1 – UERJ (nefropatia diabética)

Ano	Número de Pacientes (inicial e final)	Óbitos	RFG (inicial e final)
1	1000,00 - 951,99	48,01	60,00 - 56,92
2	951,99 - 905,53	46,46	56,92 - 53,84
3	905,53 - 860,59	44,94	53,84 - 50,76
4	860,59 - 817,14	43,45	50,76 - 47,68
5	817,14 - 775,14	42,00	47,68 - 44,60
6	775,14 - 734,53	40,60	44,60 - 41,52
7	734,53 - 695,28	39,26	41,52 - 38,44
8	695,28 - 657,33	37,95	38,44 - 35,36
9	657,33 - 620,65	36,68	35,36 - 32,28
10	620,65 - 585,19	35,46	32,28 - 29,20
11	585,19 - 550,93	34,26	29,20 - 26,12
12	550,93 - 517,84	33,09	26,12 - 23,04
13	517,84 - 485,84	32,00	23,04 - 19,96
14	485,84 - 454,86	30,98	19,96 - 16,88
14,6	454,86 - 436,86	18,00	16,88 - 15,00
		563,14 (total)	

Se arbitrarmos que os óbitos ocorreram em média no meio do período de seguimento, então temos uma perda em anos de $563 \times 7,3 \cong 4110$ anos.

C – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS ATÉ N5, CONSIDERANDO PERDAS POR ÓBITOS

Para 1000 pacientes acompanhados a partir de N3, temos o número total de anos até N5 com desconto de óbitos de:

$\text{Número de anos vividos até N5} = (14,6 \times 1000) - 4110 = 14600 - 4110 = 10.490 \text{ anos}$

4.1.1 - C - ADIAMENTO 2 – ADIAMENTO + ESTATINA

A – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS NO PERÍODO PRÉ-DIÁLISE

Para estimar a evolução de um grupo de adiamento da DRC, que utiliza os procedimentos atualmente aceitos para retardar a progressão da doença (ex. dieta com restrição protéica, equipe multidisciplinar, IECA, controle rigoroso da glicemia, etc) + estatina, utilizamos os estudos de BARNETT et. al. (2004) e STRIPPOLI et. al. (2008), conforme seções 3.5.2 e 3.5.4.

No estudo de BARNETT et. al. (2004), 130 pacientes diabéticos são submetidos a tratamento com enalapril (IECA) e 120 pacientes recebem o telmisartan (ARAI). Utilizaremos os dados referentes ao grupo enalapril, para cálculo da taxa de declínio da filtração glomerular. Após o acompanhamento de 5 anos, esses pacientes obtiveram um declínio médio de 14,9 mL/min, ou seja, 2,98 mL/min/ano, conforme detalhado na seção 3.5.2. Então, teremos o seguinte cálculo para anos vividos no período pré-diálise:

$$\text{Tempo para N5 (adiamento 2)} = (60 - 15) / 2,98 = 15,1$$

B – DESCONTO DE ÓBITOS

Reverendo os dados do grupo enalapril do estudo de BARNETT et. al. (2004), 86 pacientes (130 do grupo inicial – 30 de eventos adversos – 14 de abandono) em uso de enalapril foram acompanhados por 5 anos, tendo ocorrido 6 óbitos. Supôs-se que ocorreram 1,2 óbitos para cada ano de seguimento.

Se ocorreram 1,2 óbitos em 1 ano, em grupo de 130 pacientes, calculamos que a taxa de óbitos é de 0,0092 óbitos/ano/ pacientes. Como esse grupo hipotético faz uso de estatina, aplicaremos a redução de 20% na mortalidade devido ao uso das estatinas, segundo as conclusões do estudo de STRIPPOLI et. al. (2008) analisadas na seção 3.5.4. Desta forma, teremos o número de óbitos igual a 0,0073 óbitos/ano/paciente.

Extrapolando para uma estimativa do grupo de adiamento 2, consideramos um grupo de 1000 pacientes, iniciando o seguimento com média de idade de 55 anos. O próximo passo é aplicar a taxa de óbito de 0,0073 acrescido das probabilidades de óbito da tábua de mortalidade do IBGE para o ano de 2003 (IBGE, 2003), conforme a tabela 18 abaixo. Chegamos então ao total de 280 óbitos.

Tabela 18 – Óbitos estimados no grupo adiamento 2 (nefropatia diabética)

Ano	Número de Pacientes (inicial e final)	Óbitos	RFG (inicial e final)
1	1000,00 - 984,53	15,47	60,00 – 57,02
2	984,53 - 968,68	15,85	57,02 – 54,04
3	968,68 - 952,44	16,24	54,04 – 51,06
4	952,44 - 935,82	16,62	51,06 – 48,08
5	935,82 - 918,81	17,01	48,08 – 45,10
6	918,81 - 901,38	17,42	45,10 – 42,12
7	901,38 - 883,52	17,86	42,12 – 39,14
8	883,52 - 865,21	18,31	39,14 – 36,16
9	865,21 - 846,43	18,78	36,16 – 33,18
10	846,43 - 827,16	19,27	33,18 – 30,20
11	827,16 - 807,40	19,76	30,20 – 27,22
12	807,40 - 787,12	20,28	27,22 – 24,24
13	787,12 - 766,27	20,85	24,24 – 21,26
14	766,27 - 744,76	21,51	21,26 – 18,28
15	744,76 - 722,54	22,22	18,28 – 15,30
15,1	722,54 – 720,24	2,29	15,30 – 15,00
		279,76 (total)	

Se arbitrarmos que os óbitos ocorreram em média no meio do período de seguimento, então temos uma perda em anos de $280 \times 7,55 \cong 2114$ anos.

C – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS ATÉ N5, CONSIDERANDO PERDAS POR ÓBITOS

Para 1000 pacientes acompanhados a partir de N3, temos o número total de anos até N5 com desconto de óbitos de:

$\text{Número de anos vividos até N5} = (15,1 \times 1000) - 2114 = 15100 - 2114 = 12.986 \text{ anos}$

4.1.1 - D - ADIAMENTO 3 – ADIAMENTO + ARA II

A – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS NO PERÍODO PRÉ-DIÁLISE

Para estimar a evolução de um grupo de adiamento da DRC que utiliza os procedimentos atualmente aceitos para retardar a progressão da doença (ex. dieta com restrição protéica, equipe multidisciplinar, IECA, controle rigoroso da glicemia, etc) + ARA II, utilizamos o estudo de SENGUL et. al. (2006), conforme detalhado na seção 3.5.3.

SENGUL et. al. (2006) encontraram uma variação da média do RFG do início para o final do estudo (52 semanas) no grupo de 49 pacientes diabéticos que utilizou telmisartan e lisinopril de 95,3 para 94,4, ou seja, de 0,9 ml/min em 52 semanas (364 dias). Logo podemos inferir que a taxa de redução do RFG nesse grupo foi de 0,9 ml/min/ano. Então, teremos o seguinte cálculo para anos vividos no período pré-diálise:

$$\text{Tempo para N5 (adiamento 3)} = (60 - 15) / 0,9 = 50 \text{ anos}$$

B – DESCONTO DE ÓBITOS

Os ensaios clínicos que analisam o efeito do uso de ARA II + IECA disponíveis na literatura apresentam, em geral, pequeno tempo de seguimento e não apresentam dados sobre óbitos, como é o exemplo de SENGUL et. al. (2006). Desta forma, utilizaremos a taxa de óbitos de 0,0092 óbitos/ano/paciente do estudo de BARNETT (2004). Nesse caso não nos parece ser necessário aplicar análise de sensibilidade, já que espera-se, com o incremento dos procedimentos de adiamento, no caso, o ARA II, uma redução na mortalidade. Ou seja, utilizaremos um valor mais conservador do que o real.

Extrapolando para uma estimativa do grupo de adiamento 3, consideramos um grupo de 1000 pacientes, iniciando o seguimento com média de idade de 55 anos. O próximo passo é aplicar a taxa de óbito de 0,0092 acrescido das probabilidades de óbito da tábua de mortalidade do IBGE para o ano de 2003 (IBGE, 2003), conforme a tabela 19 abaixo. Chegamos então ao total de 979 óbitos.

Tabela 19 – Óbitos estimados para o grupo de adiamento 3 (nefropatia diabética)

Ano	Número de Pacientes (inicial e final)	Óbitos	RFG (inicial e final)
1	1000,00 - 980,59	19,41	60,0 - 59,1
2	980,59 - 960,78	19,81	59,1 - 58,2
3	960,78 - 940,58	20,20	58,2 - 57,3
4	940,58 - 919,99	20,59	57,3 - 56,4
5	919,99 - 899,01	20,98	56,4 - 55,5
6	899,01 - 877,63	21,38	55,5 - 54,6
7	877,63 - 855,83	21,80	54,6 - 53,7
8	855,83 - 833,59	22,24	53,7 - 52,8
9	833,59 - 810,91	22,68	52,8 - 51,9
10	810,91 - 787,77	23,14	51,9 - 51,0
11	787,77 - 764,19	23,59	51,0 - 50,1
12	764,19 - 740,14	24,05	50,1 - 49,2
13	740,14 - 715,58	24,57	49,2 - 48,3
14	715,58 - 690,42	25,16	48,3 - 47,4
15	690,42 - 664,61	25,80	47,4 - 46,5
16	664,61 - 638,19	26,42	46,5 - 45,6
17	638,19 - 611,20	26,99	45,6 - 44,7
18	611,20 - 583,69	27,52	44,7 - 43,8
19	583,69 - 555,69	27,99	43,8 - 42,9
20	555,69 - 527,28	28,41	42,9 - 42,0
21	527,28 - 498,53	28,75	42,0 - 41,1
22	498,53 - 469,53	29,00	41,1 - 40,2
23	469,53 - 440,37	29,16	40,2 - 39,3
24	440,37 - 411,15	29,22	39,3 - 38,4
25	411,15 - 381,98	29,17	38,4 - 37,5
26	381,98 - 353,73	28,24	37,5 - 36,6
27	353,73 - 326,52	27,22	36,6 - 35,7
28	326,52 - 300,41	26,10	35,7 - 34,8
29	300,41 - 275,50	24,92	34,8 - 33,9
30	275,50 - 251,82	23,68	33,9 - 33,0
31	251,82 - 229,42	22,40	33,0 - 32,1

32	229,42 - 208,33	21,09	32,1 - 31,2
33	208,33 - 188,55	19,78	31,2 - 30,3
34	188,55 - 170,08	18,47	30,3 - 29,4
35	170,08 - 152,91	17,17	29,4 - 28,5
36	152,91 - 137,02	15,89	28,5 - 27,6
37	137,02 - 122,37	14,65	27,6 - 26,7
38	122,37 - 108,91	13,45	26,7 - 25,8
39	108,91 - 96,61	12,30	25,8 - 24,9
40	96,61 - 85,41	11,20	24,9 - 24,0
41	85,41 - 75,25	10,16	24,0 - 23,1
42	75,25 - 66,08	9,18	23,1 - 22,2
43	66,08 - 57,82	8,26	22,2 - 21,3
44	57,82 - 50,42	7,40	21,3 - 20,4
45	50,42 - 43,82	6,60	20,4 - 19,5
46	43,82 - 37,95	5,87	19,5 - 18,6
47	37,95 - 32,75	5,20	18,6 - 17,7
48	32,75 - 28,17	4,58	17,7 - 16,8
49	28,17 - 24,14	4,03	16,8 - 15,9
50	24,14 - 20,62	3,52	15,9 - 15,0
979,38 (total)			

Se arbitrarmos que os óbitos ocorreram em média no meio do período de seguimento, então temos uma perda em anos de $979 \times 25 \cong 24475$ anos.

C – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS ATÉ N5, CONSIDERANDO PERDAS POR ÓBITOS

Para 1000 pacientes acompanhados a partir de N3, temos o número total de anos até N5 com desconto de óbitos de:

Número de anos vividos até N5 = (50 x 1000) - 24475 = 25.525 anos
--

4.1.1 - E - ADIAMENTO 4 – ADIAMENTO + ARA II + ESTATINA

A – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS NO PERÍODO PRÉ-DIÁLISE

Para estimar a evolução de um grupo de adiamento da DRC que utiliza os procedimentos atualmente aceitos para retardar a progressão da doença (ex. dieta com restrição protéica, equipe multidisciplinar, IECA, controle rigoroso da glicemia, etc) + ARA II + estatina, utilizamos os estudos de SENGUL et. al. (2006) e de STRIPPOLI et. al. (2008), conforme seções 3.5.3 e 3.5.4. Esse último autor conclui em seu estudo sobre estatinas que “não houve diferença de clearance de creatinina entre o grupo das estatinas e o grupo placebo (11 estudos com 548 participantes)”, no entanto observou uma importante redução no número de óbitos. Por isso, para o cálculo de anos vividos utilizaremos os dados de SENGUL et. al. (2006), e para a estimativa do número de óbitos, utilizaremos os dados dos dois estudos.

SENGUL et. al. (2006) encontraram uma variação da média do RFG do início para o final do estudo (52 semanas) no grupo (49 pacientes diabéticos) que utilizou telmisartan e lisinopril de 95,3 para 94,4, ou seja, de 0,9 ml/min em 52 semanas (364 dias). Logo podemos inferir que o ritmo de redução da filtração glomerular nesse grupo foi de 0,9 ml/min/ano. Então, teremos o seguinte cálculo para anos vividos no período pré-diálise:

$$\text{Tempo para N5 (adiamento 4)} = (60 - 15) / 0,9 = 50 \text{ anos}$$

B – DESCONTO DE ÓBITOS

Utilizaremos inicialmente a taxa de óbitos de 0,0092 óbitos/ano/paciente do estudo de BARNETT (2004), conforme justificado em 4.1.1 - D. Aplicando o desconto de 20% pelo uso da estatina (STRIPPOLI et. al., 2008), a taxa de óbitos a ser utilizada para o grupo adiamento 4 será de 0,0073 óbitos/ano/paciente.

Extrapolando para uma estimativa do grupo de adiamento 4, consideramos um grupo de 1000 pacientes, iniciando o seguimento com média de idade de 55 anos. O próximo passo é aplicar a taxa de óbito de 0,0073 acrescido das probabilidades de óbito da tábua de mortalidade do IBGE para o ano de 2003 (IBGE, 2003), conforme a tabela 20 abaixo. Chegamos então ao total de 954 óbitos.

Tabela 20 – Óbitos estimados no grupo adiamento 4 (nefropatia diabética)

Ano	Número de Pacientes (inicial e final)	Óbitos	RFG (inicial e final)
1	1000,00 - 984,53	15,47	60,0 - 59,1
2	984,53 - 968,68	15,85	59,1 - 58,2
3	968,68 - 952,44	16,24	58,2 - 57,3
4	952,44 - 935,82	16,62	57,3 - 56,4
5	935,82 - 918,81	17,01	56,4 - 55,5
6	918,81 - 901,38	17,42	55,5 - 54,6
7	901,38 - 883,52	17,86	54,6 - 53,7
8	883,52 - 865,21	18,31	53,7 - 52,8
9	865,21 - 846,43	18,78	52,8 - 51,9
10	846,43 - 827,16	19,27	51,9 - 51,0
11	827,16 - 807,40	19,76	51,0 - 50,1
12	807,40 - 787,12	20,28	50,1 - 49,2
13	787,12 - 766,27	20,85	49,2 - 48,3
14	766,27 - 744,76	21,51	48,3 - 47,4
15	744,76 - 722,54	22,22	47,4 - 46,5
16	722,54 - 699,60	22,94	46,5 - 45,6
17	699,60 - 675,98	23,63	45,6 - 44,7
18	675,98 - 651,67	24,31	44,7 - 43,8
19	651,67 - 626,70	24,97	43,8 - 42,9
20	626,70 - 601,11	25,60	42,9 - 42,0
21	601,11 - 574,92	26,18	42,0 - 41,1
22	574,92 - 548,20	26,72	41,1 - 40,2
23	548,20 - 521,00	27,21	40,2 - 39,3
24	521,00 - 493,37	27,63	39,3 - 38,4
25	493,37 - 465,40	27,97	38,4 - 37,5
26	465,40 - 437,90	27,50	37,5 - 36,6
27	437,90 - 410,97	26,93	36,6 - 35,7
28	410,97 - 384,71	26,26	35,7 - 34,8
29	384,71 - 359,21	25,50	34,8 - 33,9
30	359,21 - 334,53	24,68	33,9 - 33,0
31	334,53 - 310,75	23,78	33,0 - 32,1

32	310,75 - 287,91	22,84	32,1 - 31,2
33	287,91 - 266,06	21,85	31,2 - 30,3
34	266,06 - 245,23	20,83	30,3 - 29,4
35	245,23 - 225,44	19,79	29,4 - 28,5
36	225,44 - 206,71	18,73	28,5 - 27,6
37	206,71 - 189,03	17,67	27,6 - 26,7
38	189,03 - 172,42	16,62	26,7 - 25,8
39	172,42 - 156,85	15,57	25,8 - 24,9
40	156,85 - 142,31	14,54	24,9 - 24,0
41	142,31 - 128,78	13,53	24,0 - 23,1
42	128,78 - 116,22	12,56	23,1 - 22,2
43	116,22 - 104,61	11,61	22,2 - 21,3
44	104,61 - 93,91	10,70	21,3 - 20,4
45	93,91 - 84,08	9,83	20,4 - 19,5
46	84,08 - 75,08	9,00	19,5 - 18,6
47	75,08 - 66,86	8,22	18,6 - 17,7
48	66,86 - 59,37	7,48	17,7 - 16,8
49	59,37 - 52,59	6,79	16,8 - 15,9
50	52,59 - 46,45	6,14	15,9 - 15,0
953,55 (total)			

Se arbitrarmos que os óbitos ocorrem em média no meio do período de seguimento, então temos uma perda em anos de $954 \times 25 \cong 23.850$ anos.

C – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS ATÉ N5, CONSIDERANDO PERDAS POR ÓBITOS

Para 1000 pacientes acompanhados a partir de N3, temos o número total de anos até N5 com desconto de óbitos de:

Número de anos vividos até N5 = (50 x 1000) – 23.850 = 26.150 anos

4.1.2 – PERÍODO DIALÍTICO (6 MESES INICIAIS)

Conforme detalhado na seção 3.5.6, utilizaremos para o cálculo de mortalidade nos primeiros 6 meses de diálise os resultados dos estudos de LEIMANN et. al. (2008) e BRADBURY et. al. (2007).

4.1.2 - A - TRADICIONAL

Para o grupo hipotético de 1000 pacientes acompanhados com tratamento tradicional, 138 evoluíram para óbito e 862 pacientes chegaram a N5 (vide seção 4.1.1-A). Aplicando o percentual de óbitos de 44,9% (LEIMANN et. al., 2008), conforme detalhado na seção 3.5.6, estima-se que 387 pacientes evoluíram para óbito nos primeiros seis meses de diálise e que 475 sobreviveriam. Considerando que no estudo de LEIMANN et. al. (2008), a metade dos óbitos já teria ocorrido ao final de 2 meses de diálise, temos que:

Número de anos vividos nos primeiros 6 meses de diálise (Grupo Tradicional) =

$$(475 \times 0,5) + (387 \times 0,17) = 237,5 + 65,8 \cong 303 \text{ anos}$$

Onde: 0,5 anos equivale a 6 meses

0,17 anos equivale a 2 meses

4.1.2– B - GRUPO ADIAMENTO 1

Para o grupo hipotético de 1000 pacientes, 563 evoluíram para óbito e 437 chegaram a N5 (vide 4.1.1-B). Aplicando o percentual de óbitos de 10,15% (BRADBURY et. al., 2007), conforme detalhado na seção 3.5.6, estima-se que 44 pacientes evoluíram para óbito nos primeiros seis meses de hemodiálise e 393 sobreviveriam. Arbitrando que a metade dos óbitos já teria ocorrido ao final de 2 meses de diálise, temos que:

Número de anos vividos nos primeiros 6 meses de diálise (Grupo Adiamento 1) =

$$(393 \times 0,5) + (44 \times 0,17) = 196,5 + 7,5 \cong 204 \text{ anos}$$

Onde: 0,5 anos equivale a 6 meses

0,17 anos equivale a 2 meses

4.1.2– C - GRUPO ADIAMENTO 2

Para o grupo hipotético de 1000 pacientes, 280 evoluiriam para óbito e 720 chegariam a N5 (vide seção 4.1.1-C). Aplicando o percentual de óbitos de 10,15% (BRADBURY et. al., 2007), conforme detalhado na seção 3.5.6, estima-se que 73 pacientes evoluiriam para óbito nos primeiros seis meses de hemodiálise e 647 sobreviveriam. Arbitrando que a metade dos óbitos já teria ocorrido ao final de 2 meses de diálise, temos que:

<p>Número de anos vividos nos primeiros 6 meses de diálise (Grupo Adiamento 2) = $(647 \times 0,5) + (73 \times 0,17) = 323,5 + 12,4 \cong 336$ anos</p>

Onde: 0,5 anos equivale a 6 meses

0,17 anos equivale a 2 meses

4.1.2– D - GRUPO ADIAMENTO 3

Para o grupo hipotético de 1000 pacientes, 979 evoluiriam para óbito e 21 chegariam a N5 (vide seção 4.1.1-D). Aplicando o percentual de óbitos de 10,15% (BRADBURY et. al., 2007), conforme detalhado na seção 3.5.6, estima-se que 2 pacientes evoluiriam para óbito nos primeiros seis meses de hemodiálise e 19 sobreviveriam. Arbitrando que a metade dos óbitos já teria ocorrido ao final de 2 meses de diálise, temos que:

<p>Número de anos vividos nos primeiros 6 meses de diálise (Grupo Adiamento 3) = $(19 \times 0,5) + (2 \times 0,17) = 9,5 + 0,34 \cong 10$ anos</p>
--

Onde: 0,5 anos equivale a 6 meses

0,17 anos equivale a 2 meses

4.1.2 – E - GRUPO ADIAMENTO 4

Para o grupo hipotético de 1000 pacientes, 954 evoluiriam para óbito e 46 chegariam a N5 (vide seção 4.1.1-E). Aplicando o percentual de óbitos de 10,15% (BRADBURY et. al., 2007), conforme detalhado na seção 3.5.6, estima-se que 5 pacientes evoluiriam para óbito nos primeiros seis meses de hemodiálise e 41

sobreviveriam. Arbitrando que a metade dos óbitos já teria ocorrido ao final de 2 meses de diálise, temos que:

Número de anos vividos nos primeiros 6 meses de diálise (Grupo Adiamento 4) =
 $(41 \times 0,5) + (5 \times 0,17) = 20,5 + 0,85 \cong 21$ anos

Onde: 0,5 anos equivale a 6 meses

0,17 anos equivale a 2 meses

4.1.3 – CONSOLIDAÇÃO DOS PERÍODOS PRÉ-DIALÍTICO E DIALÍTICO (6 MESES INICIAIS)

Se agruparmos os resultados de anos vividos no período pré-diálise e nos primeiros seis meses de diálise, obtemos os resultados apresentados na tabela 21.

Tabela 21 – Comparação entre o número de anos vividos desde N3 até 6 meses após início da diálise, para um grupo hipotético de 1.000 pacientes, nos diversos braços da análise de efetividade (nefropatia diabética)

	Anos vividos desde N3 até N5 (pré-diálise)	Anos vividos nos primeiros seis meses de diálise	Total de anos vividos desde N3 até 6 meses após início da diálise	Número de anos ganhos em relação ao tradicional / paciente
Tratamento tradicional (similar ao Hiperdia real)	5.214	303	5.517	---
Adiamento 1: programa de adiamento UERJ	10.490	204	10.694	5,18
Adiamento 2: programa de adiamento + Estatina	12.986	336	13.322	7,81
Adiamento 3: programa de adiamento + ARA II	25.525	10	25.535	20,02
Adiamento 4: programa de adiamento + Estatina + ARA II	26.150	21	26.171	20,65

4.1.4 – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Considerando o exposto nas seções 3.5.2 e 3.5.3, realizaremos duas análises de sensibilidade com variações nas taxas de declínio do RFG descritas nos ensaios de BARNETT et. al. (2004) e SENGUL et. al. (2006). Arbitramos que, se consideradas populações em estágio mais avançado de DRC do que as estudadas nos ensaios clínicos referidos acima, as taxas de declínio do RFG poderiam apresentar-se com acréscimo de 50%, conforme descrito na tabela 22:

Tabela 22 – Variações nas taxas de declínio do RFG propostas para a análise de sensibilidade (nefropatia diabética)

Ensaio Clínico	Taxa de declínio do RFG (mL/min/ano)	
	Resultado do estudo	Valor atribuído para análise de sensibilidade
BARNETT et. al. (2004)	2,98	4,47
SENGUL et. al. (2006)	0,90	1,35

4.1.4– A - PERÍODO PRÉ-DIALÍTICO

ADIAMENTO 2 – ADIAMENTO + ESTATINA

A – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS NO PERÍODO PRÉ-DIÁLISE

$$\text{Tempo para N5 (adiamento 2)} = (60 - 15) / 4,47 = 10,07$$

B – DESCONTO DE ÓBITOS

Considerando a taxa de óbitos de 0,0073 óbitos/ano/paciente, as probabilidades de óbito da tábua de mortalidade do IBGE para o ano de 2003 (IBGE, 2003) e a taxa de declínio do RFG de 4,47 ml/min/ano, aplicamos o desconto de óbitos conforme tabela 23, e chegamos ao total de 174 óbitos.

Tabela 23 – Óbitos estimados no grupo adiamento 2 (análise de sensibilidade)

Ano	Número de Pacientes (inicial e final)	Óbitos	RFG (inicial e final)
1	1000,00 - 984,53	15,47	60,00 - 55,53
2	984,53 - 968,68	15,85	55,53 - 51,06
3	968,68 - 952,44	16,24	51,06 - 46,59
4	952,44 - 935,82	16,62	46,59 - 42,12
5	935,82 - 918,81	17,01	42,12 - 37,65
6	918,81 - 901,38	17,42	37,65 - 33,18
7	901,38 - 883,52	17,86	33,18 - 28,71
8	883,52 - 865,21	18,31	28,71 - 24,24
9	865,21 - 846,43	18,78	24,24 - 19,77
10	846,43 - 827,16	19,27	19,77 - 15,30
10,07	827,16 - 825,78	1,38	15,30 - 15,00
174,22 (total)			

Se arbitrarmos que os óbitos ocorreram em média no meio do período de seguimento, então temos uma perda em anos de $174 \times 5,04 \cong 877$ anos.

C – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS ATÉ N5, CONSIDERANDO PERDAS POR ÓBITOS

Para 1000 pacientes acompanhados a partir de N3, temos o número total de anos até N5 com desconto de óbitos de:

$$\text{Número de anos vividos até N5} = (10,07 \times 1000) - 877 = 10070 - 877 = 9.193 \text{ anos}$$

ADIAMENTO 3 – ADIAMENTO + ARA II

A – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS NO PERÍODO PRÉ-DIÁLISE

$$\text{Tempo para N5 (adiamento 3)} = (60 - 15) / 1,35 = 33,33 \text{ anos}$$

B – DESCONTO DE ÓBITOS

Considerando a taxa de óbitos de 0,0092 óbitos/ano/paciente, as probabilidades de óbito da tábua de mortalidade do IBGE para o ano de 2003 (IBGE, 2003) e a taxa de

declínio do RFG de 1,35 ml/min/ano, aplicamos o desconto de óbitos conforme tabela 24, e chegamos ao total de 818 óbitos.

Tabela 24 – Óbitos estimados no grupo de adiamento 3 (análise de sensibilidade)

Ano	Número de Pacientes (inicial – final)	Óbitos	RFG (inicial – final)
1	1000,00 - 980,59	19,41	60,00 - 58,65
2	980,59 - 960,78	19,81	58,65 - 57,30
3	960,78 - 940,58	20,20	57,30 - 55,95
4	940,58 - 919,99	20,59	55,95 - 54,60
5	919,99 - 899,01	20,98	54,60 - 53,25
6	899,01 - 877,63	21,38	53,25 - 51,90
7	877,63 - 855,83	21,80	51,90 - 50,55
8	855,83 - 833,59	22,24	50,55 - 49,20
9	833,59 - 810,91	22,68	49,20 - 47,85
10	810,91 - 787,77	23,14	47,85 - 46,50
11	787,77 - 764,19	23,59	46,50 - 45,15
12	764,19 - 740,14	24,05	45,15 - 43,80
13	740,14 - 715,58	24,57	43,80 - 42,45
14	715,58 - 690,42	25,16	42,45 - 41,10
15	690,42 - 664,61	25,80	41,10 - 39,75
16	664,61 - 638,19	26,42	39,75 - 38,40
17	638,19 - 611,20	26,99	38,40 - 37,05
18	611,20 - 583,69	27,52	37,05 - 35,70
19	583,69 - 555,69	27,99	35,70 - 34,35
20	555,69 - 527,28	28,41	34,35 - 33,00
21	527,28 - 498,53	28,75	33,00 - 31,65
22	498,53 - 469,53	29,00	31,65 - 30,30
23	469,53 - 440,37	29,16	30,30 - 28,95
24	440,37 - 411,15	29,22	28,95 - 27,60
25	411,15 - 381,98	29,17	27,60 - 26,25
26	381,98 - 353,73	28,24	26,25 - 24,90
27	353,73 - 326,52	27,22	24,90 - 23,55
28	326,52 - 300,41	26,10	23,55 - 22,20
29	300,41 - 275,50	24,92	22,20 - 20,85
30	275,50 - 251,82	23,68	20,85 - 19,50
31	251,82 - 229,42	22,40	19,50 - 18,15
32	229,42 - 208,33	21,09	18,15 - 16,80
33	208,33 - 188,55	19,78	16,80 - 15,45
33,33	188,55 - 182,46	6,09	15,45 - 15,00
		817,54 (total)	

Se arbitrarmos que os óbitos ocorreram em média no meio do período de seguimento, então temos uma perda em anos de $818 \times 16,67 \cong 13.636$ anos.

C – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS ATÉ N5, CONSIDERANDO PERDAS POR ÓBITOS

Para 1000 pacientes acompanhados a partir de N3, temos o número total de anos até N5 com desconto de óbitos de:

$$\text{Número de anos vividos até N5} = (33,33 \times 1000) - 13.636 = 19.694 \text{ anos}$$

ADIAMENTO 4 – ADIAMENTO + ARAII + ESTATINA

A – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS NO PERÍODO PRÉ-DIÁLISE

$$\text{Tempo para N5 (adiamento 4)} = (60 - 15) / 1,35 = 33,33 \text{ anos}$$

B – DESCONTO DE ÓBITOS

Considerando a taxa de óbitos de 0,0073 óbitos/ano/paciente, as probabilidades de óbito da tábua de mortalidade do IBGE para o ano de 2003 (IBGE, 2003) e a taxa de declínio do RFG de 1,35 ml/min/ano, aplicamos o desconto de óbitos conforme tabela 25, e chegamos ao total de 741 óbitos.

Tabela 25 – Óbitos estimados no grupo adiamento 4 (análise de sensibilidade)

Ano	Número de Pacientes (inicial – final)	Óbitos	RFG (inicial – final)
1	1000,00 - 984,53	15,47	60,00 - 58,65
2	984,53 - 968,68	15,85	58,65 - 57,30
3	968,68 - 952,44	16,24	57,30 - 55,95
4	952,44 - 935,82	16,62	55,95 - 54,60
5	935,82 - 918,81	17,01	54,60 - 53,25
6	918,81 - 901,38	17,42	53,25 - 51,90
7	901,38 - 883,52	17,86	51,90 - 50,55
8	883,52 - 865,21	18,31	50,55 - 49,20
9	865,21 - 846,43	18,78	49,20 - 47,85
10	846,43 - 827,16	19,27	47,85 - 46,50
11	827,16 - 807,40	19,76	46,50 - 45,15
12	807,40 - 787,12	20,28	45,15 - 43,80
13	787,12 - 766,27	20,85	43,80 - 42,45
14	766,27 - 744,76	21,51	42,45 - 41,10
15	744,76 - 722,54	22,22	41,10 - 39,75
16	722,54 - 699,60	22,94	39,75 - 38,40
17	699,60 - 675,98	23,63	38,40 - 37,05
18	675,98 - 651,67	24,31	37,05 - 35,70
19	651,67 - 626,70	24,97	35,70 - 34,35
20	626,70 - 601,11	25,60	34,35 - 33,00
21	601,11 - 574,92	26,18	33,00 - 31,65
22	574,92 - 548,20	26,72	31,65 - 30,30
23	548,20 - 521,00	27,21	30,30 - 28,95
24	521,00 - 493,37	27,63	28,95 - 27,60
25	493,37 - 465,40	27,97	27,60 - 26,25
26	465,40 - 437,90	27,50	26,25 - 24,90
27	437,90 - 410,97	26,93	24,90 - 23,55
28	410,97 - 384,71	26,26	23,55 - 22,20
29	384,71 - 359,21	25,50	22,20 - 20,85
30	359,21 - 334,53	24,68	20,85 - 19,50
31	334,53 - 310,75	23,78	19,50 - 18,15
32	310,75 - 287,91	22,84	18,15 - 16,80
33	287,91 - 266,06	21,85	16,80 - 15,45
33,33	266,06 - 259,18	6,87	15,45 - 15,00
740,82 (total)			

Se arbitrarmos que os óbitos ocorreram em média no meio do período de seguimento, então temos uma perda em anos de $741 \times 16,67 \cong 12.353$ anos.

C – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS ATÉ N5, CONSIDERANDO PERDAS POR ÓBITOS

Para 1000 pacientes acompanhados a partir de N3, temos o número total de anos até N5 com desconto de óbitos de:

$$\text{Número de anos vividos até N5} = (33,33 \times 1000) - 12.353 = 20.977 \text{ anos}$$

4.1.4-B - PERÍODO DIALÍTICO (6 PRIMEIROS MESES)

ADIAMENTO 2 – ADIAMENTO + ESTATINA

Para o grupo hipotético de 1000 pacientes, 174 evoluiriam para óbito e 826 chegariam a N5. Aplicando o percentual de óbitos de 10,15% (BRADBURY et. al., 2007), estima-se que 84 pacientes evoluiriam para óbito nos primeiros seis meses de hemodiálise e 742 sobreviveriam. Arbitrando que a metade dos óbitos já teria ocorrido ao final de 2 meses de diálise, temos que:

$$\text{Número de anos vividos nos primeiros 6 meses de diálise (Grupo Adiamento 2)} = (742 \times 0,5) + (84 \times 0,17) = 371 + 14,3 \cong 385 \text{ anos}$$

Onde: 0,5 anos equivale a 6 meses

0,17 anos equivale a 2 meses

ADIAMENTO 3 – ADIAMENTO + ARAII

Para o grupo hipotético de 1000 pacientes, 818 evoluiriam para óbito e 182 chegariam a N5. Aplicando o percentual de óbitos de 10,15% (BRADBURY et. al., 2007), estima-se que 19 pacientes evoluiriam para óbito nos primeiros seis meses de hemodiálise e 163 sobreviveriam. Arbitrando que a metade dos óbitos já teria ocorrido ao final de 2 meses de diálise, temos que:

$$\text{Número de anos vividos nos primeiros 6 meses de diálise (Grupo Adiamento 3)} = (163 \times 0,5) + (19 \times 0,17) = 81,5 + 3,2 \cong 85 \text{ anos}$$

Onde: 0,5 anos equivale a 6 meses

0,17 anos equivale a 2 meses

ADIAMENTO 4 – ADIAMENTO + ESTATINA + ARAII

Para o grupo hipotético de 1000 pacientes, 741 evoluiriam para óbito e 259 chegariam a N5. Aplicando o percentual de óbitos de 10,15% (BRADBURY et. al., 2007), estima-se que 26 pacientes evoluiriam para óbito nos primeiros seis meses de hemodiálise e 233 sobreviveriam. Arbitrando que a metade dos óbitos já teria ocorrido ao final de 2 meses de diálise, temos que:

Número de anos vividos nos primeiros 6 meses de diálise (Grupo Adiamento 4) =

$$(233 \times 0,5) + (26 \times 0,17) = 116,5 + 4,4 \cong 121 \text{ anos}$$

Onde: 0,5 anos equivale a 6 meses

0,17 anos equivale a 2 meses

4.1.4-C – CONSOLIDAÇÃO DOS PERÍODOS PRÉ-DIALÍTICO E DIALÍTICO (NEFROPATIA DIABÉTICA – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE)

Considerando os cálculos apresentados nas seções 4.1.4-A e 4.1.4-B, apresentamos os resultados da análise de sensibilidade na tabela 26.

Tabela 26 – Resultados da análise de sensibilidade, mostrando a comparação entre o número de anos vividos desde N3 até 6 meses após início da diálise, para um grupo hipotético de 1.000 pacientes, nos diversos braços da análise de efetividade (nefropatia diabética)

	Anos vividos desde N3 até N5 (pré-diálise)	Anos vividos nos primeiros seis meses de diálise	Total de anos vividos desde N3 até 6 meses após início da diálise	Número de anos ganhos em relação ao tradicional / paciente
Tratamento tradicional (similar ao Hiperdia real)	5.214	303	5.517	---
Adiamento 1: programa de adiamento UERJ	10.490	204	10.694	5,18
Adiamento 2: programa de adiamento + Estatina	9.193	385	9.578	4,06
Adiamento 3: programa de adiamento + ARA II	19.694	85	19.779	14,26
Adiamento 4: programa de adiamento + Estatina + ARA II	20.977	121	21.098	15,58

4.2– NEFROSCLEROSE HIPERTENSIVA

Os resultados apresentados abaixo correspondem a uma análise de efetividade de diferentes programas de atenção direcionados para pacientes com nefropatia crônica secundária à HA, considerando o período de seguimento iniciando em N3 e finalizando após os primeiros 6 meses de diálise, conforme justificado nas seções 3.6 e 3.7.

4.2.1 - PERÍODO PRÉ-DIALÍTICO

4.2.1 - A - ADIAMENTO 1 – ADIAMENTO UERJ

A – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS NO PERÍODO PRÉ-DIÁLISE

Analisando os dados de evolução do RFG dos pacientes com nefrosclerose hipertensiva atendidos no Ambulatório de Nefrologia da UERJ, considerando aqueles que se encontravam no estágio N1 a N4 no início do seguimento e aqueles com tempo de seguimento mínimo de 1 (um) ano (vide seção 3.8.2), obtivemos a média da taxa de declínio do RFG de 1,26 mL/min/ano.

Para uma estimativa de 1000 pacientes acompanhados a partir de N3, teremos o seguinte cálculo para anos vividos (por paciente) no período pré-diálise:

$$\text{Tempo para N5 (adiamento 1)} = (60 - 15) / 1,26 = 35,7 \text{ anos}$$

B - DESCONTO DE ÓBITOS

Conforme apresentado na metodologia (seção 3.8.2), do total de 96 pacientes, ocorreram 5 óbitos. O tempo médio de seguimento no grupo foi de 2,79 anos. Supôs-se que ocorreram 1,79 óbitos para cada ano de seguimento, com uma taxa de 0,0187 óbitos/ano/paciente.

Extrapolando para uma estimativa do grupo de adiamento da UERJ, consideramos um grupo de 1000 pacientes, iniciando o seguimento com média de idade de 55 anos. O próximo passo é aplicar a taxa de óbito de 0,0187 acrescido das probabilidades de óbito da tábua de mortalidade do IBGE para o ano de 2003 (IBGE, 2003), conforme a tabela 27 abaixo. Chegamos então ao total de 901 óbitos ao final de 35,7 anos.

Tabela 27 – Óbitos estimados para grupo adiamento 1 – UERJ (nefrosclerose hipertensiva)

Ano	Número de Pacientes (inicial e final)	Óbitos	RFG (inicial e final)
1	1000,00 - 971,09	18,70	60,00 - 58,74
2	971,09 - 942,25	18,35	58,74 - 57,48
3	942,25 - 913,48	18,01	57,48 - 56,22
4	913,48 - 884,81	17,67	56,22 - 54,96
5	884,81 - 856,23	17,34	54,96 - 53,70
6	856,23 - 827,73	17,02	53,70 - 52,44
7	827,73 - 799,30	16,70	52,44 - 51,18
8	799,30 - 770,94	16,39	51,18 - 49,92
9	770,94 - 742,64	16,08	49,92 - 48,66
10	742,64 - 714,40	15,78	48,66 - 47,40
11	714,40 - 686,22	15,48	47,40 - 46,14
12	686,22 - 658,11	15,19	46,14 - 44,88
13	658,11 - 630,02	14,91	44,88 - 43,62
14	630,02 - 601,88	14,63	43,62 - 42,36
15	601,88 - 573,67	14,36	42,36 - 41,10
16	573,67 - 545,41	14,09	41,10 - 39,84
17	545,41 - 517,17	13,83	39,84 - 38,58
18	517,17 - 488,97	13,57	38,58 - 37,32
19	488,97 - 460,87	13,31	37,32 - 36,06
20	460,87 - 432,93	13,06	36,06 - 34,80
21	432,93 - 405,21	12,82	34,80 - 33,54
22	405,21 - 377,79	12,58	33,54 - 32,28
23	377,79 - 350,74	12,34	32,28 - 31,02
24	350,74 - 324,13	12,11	31,02 - 29,76
25	324,13 - 298,06	11,89	29,76 - 28,50
26	298,06 - 273,19	11,67	28,50 - 27,24
27	273,19 - 249,57	11,45	27,24 - 25,98
28	249,57 - 227,25	11,23	25,98 - 24,72
29	227,25 - 206,24	11,02	24,72 - 23,46
30	206,24 - 186,56	10,82	23,46 - 22,20
31	186,56 - 168,19	10,61	22,20 - 20,94
32	168,19 - 151,13	10,42	20,94 - 19,68
33	151,13 - 135,35	10,22	19,68 - 18,42
34	135,35 - 120,80	10,03	18,42 - 17,16
35	120,80 - 107,46	9,84	17,16 - 15,90
35,7	107,46 - 98,93	6,76	15,90 - 15,00
		901,07 (total)	

Se arbitrarmos que os óbitos ocorreram em média no meio do período de seguimento, então temos uma perda em anos de $901 \times 17,85 \cong 16.083$ anos.

C – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS ATÉ N5, CONSIDERANDO PERDAS POR ÓBITOS

Para 1000 pacientes acompanhados a partir de N3, temos o número total de anos até N5 com desconto de óbitos de:

$$\text{Número de anos vividos até N5} = (35,7 \times 1000) - 16.083 = 19.617 \text{ anos}$$

4.2.1 - B - ADIAMENTO 2 – CONTROLE PRESSÓRICO + IECA

A – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS NO PERÍODO PRÉ-DIÁLISE

Para estimar a evolução de um grupo de pacientes com nefrosclerose hipertensiva submetidos a controle pressórico e uso de IECA, utilizamos os estudos de TOTO et. al. (1995) e AGODOA et. al. (2001).

Como descrito na seção 3.5.5, utilizaremos uma média ponderada (por número de amostra) das taxas de declínio do RFG encontradas nos dois estudos, equivalente a 1,91 mL/min/ano. Então, teremos o seguinte cálculo para anos vividos no período pré-diálise:

$$\text{Tempo para N5 (adiamento 2)} = (60 - 15) / 1,91 = 23,6$$

B – DESCONTO DE ÓBITOS

Reverendo os dados do grupo de controle rigoroso do estudo de TOTO et. al. (1995), do total de 42 pacientes acompanhados por 40,5 meses (3,4 anos), houve apenas 1 óbito durante o período de seguimento. No estudo de AGODOA et. al. (2001), ocorreram 18 óbitos no grupo de 436 pacientes que utilizaram ramipril, acompanhados por período médio de 36 meses. Somando os dados dos dois estudos, chegamos a um total de 19 óbitos em um grupo de 478 pacientes, em um período médio de seguimento de 38 meses (3,2 anos). Podemos supor que ocorreram 5,9 óbitos para cada ano de

seguimento. Se ocorreram 5,9 óbitos em 1 ano, em grupo de 478 pacientes, calculamos que a taxa de óbitos é de 0,0123 óbitos/ano/ pacientes.

Extrapolando para uma estimativa do grupo de adiamento 2, consideramos um grupo de 1000 pacientes, iniciando o seguimento com média de idade de 55 anos. O próximo passo é aplicar a taxa de óbito de 0,0123 acrescido das probabilidades de óbito da tábua de mortalidade do IBGE para o ano de 2003 (IBGE, 2003), conforme a tabela 28 abaixo. Chegamos então ao total de 608 óbitos.

Tabela 28 – Óbitos estimados no grupo adiamento 2 (nefrosclerose hipertensiva)

Ano	Número de Pacientes (inicial e final)	Óbitos	RFG (inicial e final)
1	1000,00 - 977,49	22,51	60,00 - 58,09
2	977,49 - 954,71	22,77	58,09 - 56,18
3	954,71 - 931,68	23,03	56,18 - 54,27
4	931,68 - 908,39	23,28	54,27 - 52,36
5	908,39 - 884,87	23,53	52,36 - 50,45
6	884,87 - 861,08	23,79	50,45 - 48,54
7	861,08 - 837,02	24,06	48,54 - 46,63
8	837,02 - 812,68	24,34	46,63 - 44,72
9	812,68 - 788,05	24,63	44,72 - 42,81
10	788,05 - 763,12	24,93	42,81 - 40,90
11	763,12 - 737,90	25,21	40,90 - 38,99
12	737,90 - 712,40	25,51	38,99 - 37,08
13	712,40 - 686,55	25,85	37,08 - 35,17
14	686,55 - 660,28	26,27	35,17 - 33,26
15	660,28 - 633,55	26,72	33,26 - 31,35
16	633,55 - 606,40	27,15	31,35 - 29,44
17	606,40 - 578,88	27,52	29,44 - 27,53
18	578,88 - 551,02	27,86	27,53 - 25,62
19	551,02 - 522,89	28,14	25,62 - 23,71
20	522,89 - 494,53	28,35	23,71 - 21,80
21	494,53 - 466,04	28,50	21,80 - 19,89
22	466,04 - 437,48	28,56	19,89 - 17,98
23	437,48 - 408,95	28,53	17,98 - 16,07
23,6	408,95 - 391,91	17,04	16,07 - 15,00
608,09 (total)			

Se arbitrarmos que os óbitos ocorreram em média no meio do período de seguimento, então temos uma perda em anos de $608 \times 11,8 \cong 7174$ anos.

C – CÁLCULO DO NÚMERO DE ANOS VIVIDOS ATÉ N5, CONSIDERANDO PERDAS POR ÓBITOS

Para 1000 pacientes acompanhados a partir de N3, temos o número total de anos até N5 com desconto de óbitos de:

$$\text{Número de anos vividos até N5} = (23,6 \times 1000) - 7.174 = 16.426 \text{ anos}$$

4.2.2 – PERÍODO DIALÍTICO (6 MESES INICIAIS)

Conforme detalhado na seção 3.5.6, utilizaremos para o cálculo de mortalidade nos primeiros 6 meses de diálise os resultados dos estudos de LEIMANN et. al. (2008) e BRADBURY et. al. (2007).

4.2.2– A - GRUPO ADIAMENTO 1

Para o grupo hipotético de 1000 pacientes, 901 evoluiriam para óbito e 99 chegariam a N5 (vide 4.2.1-A). Aplicando o percentual de óbitos de 11,16% (BRADBURY et. al., 2007), conforme detalhado em 3.9.6, estima-se que 11 pacientes evoluiriam para óbito nos primeiros seis meses de hemodiálise e 88 sobreviveriam. Arbitrando que a metade dos óbitos já teria ocorrido ao final de 2 meses de diálise, temos que:

$$\text{Número de anos vividos nos primeiros 6 meses de diálise (Grupo Adiamento 1)} = (88 \times 0,5) + (11 \times 0,17) = 44 + 1,9 \cong 46 \text{ anos}$$

Onde: 0,5 anos equivale a 6 meses

0,17 anos equivale a 2 meses

4.2.2– B - GRUPO ADIAMENTO 2

Para o grupo hipotético de 1000 pacientes, 608 evoluiriam para óbito e 392 chegariam a N5 (vide 4.2.1-B). Aplicando o percentual de óbitos de 11,16% (BRADBURY et. al., 2007), conforme detalhado na seção 3.5.6, estima-se que 44 pacientes evoluiriam para óbito nos primeiros seis meses de hemodiálise e 348

sobreviveriam. Arbitrando que a metade dos óbitos já teria ocorrido ao final de 2 meses de diálise, temos que:

Número de anos vividos nos primeiros 6 meses de diálise (Grupo Adiamento 2) =
 $(348 \times 0,5) + (44 \times 0,17) = 174 + 7,5 \cong 182$ anos

Onde: 0,5 anos equivale a 6 meses

0,17 anos equivale a 2 meses

4.2.3 – CONSOLIDAÇÃO DOS PERÍODOS PRÉ-DIALÍTICO E DIALÍTICO (6 MESES INICIAIS)

Se agruparmos os resultados de anos vividos no período pré-diálise e nos primeiros seis meses de diálise, obtemos os resultados apresentados na tabela 29.

Tabela 29 – Comparação entre o número de anos vividos desde N3 até 6 meses após início da diálise, para um grupo hipotético de 1.000 pacientes, nos diversos braços da análise de efetividade (nefrosclerose hipertensiva)

	Anos vividos desde N3 até N5 (pré-diálise)	Anos vividos nos primeiros seis meses de diálise	Total de anos vividos desde N3 até 6 meses após início da diálise	Número de anos ganhos em relação ao adiamento 2 / paciente
Adiamento 1: programa de adiamento UERJ	19.617	46	19.663	3,06
Adiamento 2: programa de adiamento simplificado segundo diretrizes nacionais e internacionais	16.426	182	16.608	----

CAPÍTULO 5 – DISCUSSÃO

A análise comparativa de efetividade das opções de programas de adiamento da progressão da DRC apresentada nesse estudo foi desenhada para o público de pacientes diabéticos e hipertensos, considerando o período compreendido entre o início de N3 e os primeiros seis meses de diálise. Esse público é responsável por uma parcela importante das doenças renais crônicas em fase pré-dialítica no Brasil, tendo em vista a crescente prevalência dessas doenças de base e sua importância como fator de risco para a DRC (ZIMMET et. al., 2001).

Ao avaliarmos os resultados encontrados, é importante salientar que os ensaios utilizados para as análises de efetividade são estudos internacionais. Infelizmente, não dispomos de dados nacionais sobre a evolução do RFG em pacientes nefropatas submetidos às diferentes intervenções. Isso provavelmente tem impacto na aplicabilidade dos resultados encontrados, tendo em vista as diferenças existentes na área assistencial nos diversos países. É necessário que sejam desenvolvidos estudos de efetividade em nosso meio para que seja possível mensurar com exatidão o impacto dessas intervenções.

O estudo de LEWIS et. al. (1993) foi utilizado para estimar a efetividade do tratamento tradicional devido à ausência de dados nacionais da evolução do RFG em pacientes submetidos ao tratamento tradicional e devido à metodologia utilizada, que se assemelha à assistência prestada no Hiperdia / SUS. Nesse estudo, as metas não são tão rigorosas quanto as preconizadas nos programas de adiamento da DRC. Por exemplo, a meta de controle pressório do estudo foi de PS < 140 mmHg e PD < 90 mmHg, o que está além dos valores preconizados atualmente para o adiamento da progressão da DRC (130 x 80 mmHg). Da mesma forma, os pacientes acompanhados no estudo recebiam orientação nutricional com recomendação de ingestão protéica de 1g/kg/dia, o que está além da recomendação atual de 0,8 g/kg/dia para programas de adiamento. Outra característica da população estudada que se assemelha com os pacientes atendidos no Hiperdia é a falta de controle glicêmico, que é decorrente no nosso meio das dificuldades de acesso a medicamentos, exames complementares e assistência médica.

Por outro lado, a utilização do estudo de LEWIS et. al. (1993) na análise de efetividade do grupo tradicional possui algumas limitações. O ideal seria a utilização de estudos com pacientes com diabetes tipo 2, já que esses representam a maior parte da

população diabética atendida no SUS. Como foi demonstrado na seção 3.5.1, a qualidade dos estudos voltados para diabetes tipo 2 era inferior à do estudo de LEWIS et. al. (1993). Em princípio, a faixa etária também seria um fator limitante para utilização desse estudo. No entanto, como a média de idade do estudo é inferior à encontrada no Hiperdia/SUS, onde a população atendida está concentrada na faixa de 40 a 70 anos (HIPERDIA, 2009), a utilização desse padrão torna a estimativa conservadora.

É importante ressaltar que o estudo abrange pacientes com nível de hipertensão arterial de leve a moderado, o que pode ser observado pela média e desvio padrão da PS e PD na avaliação inicial. Dessa forma, não é possível inferir sobre a eficácia do IECA em um grupo de pacientes com hipertensão severa, o que determina uma importante limitação da aplicação do estudo como referência para os pacientes do SUS. Ainda sobre a abrangência do efeito do captopril nesse ensaio, LEWIS et. al. (1993) demonstra que a redução no risco de duplicação da creatinina no grupo captopril foi de 48% no global, 76% (IC: 55 a 87%) no sub-grupo com creatinina de 2 mg/dL, 55% (IC: 25 a 73%) no sub-grupo com creatinina de 1,5 mg/dL e de 17% (-97 a 95%) no sub-grupo com creatinina de 1,0 mg/dL. Dessa forma, com base nesse estudo, não seria possível afirmar o efeito renoprotetor do captopril em estágios mais precoces da DRC.

Para estimar a evolução do RFG de pacientes diabéticos submetidos a um programa de adiamento, utilizamos o estudo de BARNETT et. al. (2004) que acompanhou pacientes diabéticos com hipertensão arterial. Como se trata de estudo mais recente, os pacientes estudados foram submetidos a procedimentos de adiamento da progressão da DRC, que ainda não eram reconhecidos na época em que foi desenhado o estudo de LEWIS et. al. (1993).

Quanto aos cálculos realizados para estimar a efetividade das diversas alternativas de tratamento na nefropatia diabética, podemos notar que o número de óbitos foi maior nos grupos de adiamento do que no grupo tradicional. Tal achado se justifica pelo aumento do número de anos vividos até N5, quando são realizadas intervenções de adiamento. Ou seja, os pacientes viverão mais durante a fase pré-dialítica aumentando a chance de óbito nesses anos por outras comorbidades, principalmente por DCV. Da mesma forma, podemos observar que o número de anos vividos nos primeiros seis meses de diálise foi menor nos grupos de adiamento 1, 3 e 4 do que no grupo tradicional. Apesar de parecer contraditório, esse achado se deve ao maior número de óbitos, devido ao prolongamento do período pré-diálise.

Na tabela 21, mostramos o impacto da associação de intervenções de adiamento no aumento de anos vividos no grupo de diabéticos. Entre os grupos tradicional e adiamento 1, notamos um acréscimo de 5,18 anos, decorrente da utilização das intervenções de adiamento aplicadas no Programa da UERJ, tais como controle rigoroso da pressão arterial e glicemia, orientação nutricional com restrição protéica, manejo da anemia e equipe multi-profissional (incluindo psicólogo, nutricionista, nefrologista, etc). Este resultado aponta a necessidade de difusão secundária de programas de adiamento, como o desenvolvido pela UERJ, nas diversas regiões do país, com o objetivo de retardar a progressão da DRC.

Nessa análise entre o tratamento tradicional e o adiamento 1, é importante estabelecer uma comparação entre o perfil dos pacientes dos dois grupos. Como apresentado em seções anteriores (1.2, 3.5.6 e 3.8), a distribuição por doença de base foi de 74,2% hipertensos e 25,8% diabéticos ou diabéticos com hipertensão no Hiperdia/SUS, 46% hipertensos e 54% diabéticos ou diabéticos com hipertensão no grupo de UERJ, e 49,5% hipertensos e 50,5% diabéticos no estudo de LEIMANN et. al. (2008). Quanto ao gênero, o sexo masculino contribuiu com 33,3% no Hiperdia/SUS, 52% no grupo da UERJ, e 53,6% no estudo de LEIMANN et. al. (2008). Em relação à faixa etária, no Hiperdia/SUS, 0,3% apresentavam idade inferior a 20 anos; 8,1% estavam na faixa de 20 a 39 anos; 43,7%, 40 a 59 anos; 41,9%, 60 a 79 anos; e 6% tinham mais de 80 anos. No grupo da UERJ, a mediana de idade foi de 63 anos e a média de 61 anos; enquanto que no estudo de LEIMANN et. al. (2008), a mediana de idade era 56 anos e a média 54,7, com a faixa etária variando de 23 a 80 anos. Podemos observar algumas discrepâncias, como pacientes mais idosos no grupo da UERJ, e menor percentual de homens e de diabéticos no Hiperdia/SUS. Este fato nos aponta para a relevância de, em estudos futuros, se aplicar ajuste de risco para análise do banco da UERJ.

Entre os grupos adiamento 1 e adiamento 4, notamos um acréscimo de 15,5 anos, que é resultado do aumento da efetividade (- 3,08 ml/min/ano no grupo adiamento 1 x - 0,9 ml/min/ano no grupo adiamento 4) e da adesão ao programa. É necessário salientar que o percentual de abandonos do grupo adiamento 4 se refere a pacientes inseridos em ensaio clínico (ou seja, subestimado). De qualquer forma, podemos considerar que o percentual de abandonos no grupo adiamento 1 (UERJ) foi alto (17,4%). Considerando que o Programa da UERJ preconiza as intervenções de adiamento reconhecidas atualmente, incluindo o uso de estatina e ARAII, podemos

sugerir que a diferença de efetividade encontrada seja decorrente de uma menor adesão ao tratamento prescrito, embora tal parâmetro não tenha sido avaliado no presente estudo. Esses resultados nos mostram a necessidade de inserir medidas de aumento de adesão no planejamento da difusão secundária do Programa de Adiantamento no SUS.

Para avaliar o impacto da inserção do ARAII em um programa de adiantamento, podemos comparar os resultados obtidos nos grupos adiantamento 2 e adiantamento 4 (acréscimo de 12,9 anos). Esse resultado comprova a importância da incorporação dessa classe de anti-hipertensivos na assistência de pacientes com nefropatia diabética. Há que salientar duas situações nas quais o seu uso seria benéfico: a) na substituição do IECA nos casos de eventos adversos e b) em associação ao IECA. Para a segunda aplicação, KUNZ et. al. (2008) evidenciam que a combinação das duas classes de anti-hipertensivos é mais efetiva do que cada uma separadamente. No entanto, considera que permanece incerto o impacto da associação na evolução do RFG desses pacientes (já que a meta-análise baseou os cálculos estatísticos em proteinúria, e não no RFG), e que ainda não foram estudados de forma aprofundada os riscos de eventos adversos (incluindo hipercalemia) e seu impacto no uso clínico de tal combinação.

PALMER et. al. (2006) realizaram estudo de custo-efetividade do uso de ibersartan (ARA II) em pacientes com diabetes tipo 2, hipertensão e doença renal. Nesse estudo, houve um acréscimo de 0,57 anos na expectativa de vida, quando comparado o uso do ibersartan com o tratamento anti-hipertensivo tradicional. Além disso, observaram que o tratamento com ibersartan foi associado com a economia de 21.488 francos suíços por paciente ao longo de 25 anos. Para realizar uma comparação com os resultados obtidos no nosso estudo (acréscimo de 12,7 anos), é necessário salientar que as metodologias utilizadas nos dois estudos são diversas. Enquanto PALMER et. al. (2006) realizaram cálculos de expectativa de vida, incluindo todo o período dialítico até o óbito de todos os pacientes, em nosso estudo nos limitamos a calcular a diferença do número de anos vividos desde o início de N3 até os primeiros seis meses de diálise entre as diversas alternativas de tratamento. Apenas por esse aspecto metodológico, podemos entender porque as estimativas de ganho foram tão diversas. Além disso, devemos lembrar que o tempo de seguimento do estudo de SENGUL et. al. (2006), cujos resultados foram utilizados para estimar a efetividade dos braços de adiantamento 3 e 4, foi bastante curto e que a adesão ao tratamento em ensaios clínicos geralmente é superestimada, fatores que podem ter contribuído para um resultado tão expressivo de

número de anos vividos entre o início de N3 e os primeiros seis meses de diálise na alternativa de adiamento 4.

Devido a essas limitações metodológicas do estudo de SENGUL et. al. (2006) e das limitações do ensaio de BARNETT et. al. (2004) citadas na seção 3.5.2, realizamos análise de sensibilidade variando as taxas de declínio do RFG, com acréscimo de 50% em seu valor original. A análise de sensibilidade resultou em valores menores de ganho de anos vividos, quando comparadas as diversas alternativas, mas foi capaz de confirmar a superioridade dos programas de adiamento sobre o programa tradicional e a efetividade das intervenções ARAII e estatina.

Em relação ao impacto do uso das estatinas em um programa de adiamento, comparamos os resultados obtidos nos grupos adiamento 3 e adiamento 4 (acréscimo de 0,64 anos). Essa diferença entre as duas alternativas foi decorrente da redução dos óbitos no grupo que utilizou a estatina. Embora alguns estudos tenham indicado que o tratamento com medicamentos hipolipemiantes apresenta um efeito favorável sobre o RFG, contribuindo para a desaceleração de sua queda (FRIED et. al., 2001), STRIPPOLI et. al. (2008) não encontraram diferença no clearance de creatinina entre o grupo das estatinas e o grupo placebo. No entanto, observaram redução significativa de 20% no risco de mortalidade por qualquer causa, quando avaliado o grupo pré-diálise. Deve-se salientar que o uso de estatina está preconizado para uma parcela definida de pacientes com nefropatia diabética. A NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (2007) recomenda que pacientes com diabetes e DRC nos estágios 1 a 4 e com LDL \geq 100 mg/dl devem ser tratados com estatinas. No entanto, esclarece que o tratamento com estatina não deve ser iniciado em pacientes com diabetes tipo 2 em hemodiálise que não apresentem uma indicação cardiovascular específica para o tratamento.

A avaliação comparativa de efetividade entre as diversas possíveis alternativas de assistência ao paciente com nefrosclerose hipertensiva infelizmente foi prejudicada pela escassez de ensaios clínicos, conforme apresentado na seção 3.5.5. Não foram encontrados ensaios aplicáveis a esse estudo no que diz respeito ao tratamento tradicional prestado aos pacientes com nefrosclerose hipertensiva no SUS, nem tão pouco ensaios que nos permitissem estimar a efetividade de ARA II e estatina nessa população. Desta forma, a análise comparativa ficou restrita a duas alternativas: 1) programa de adiamento atualmente aplicado no Brasil em alguns centros universitários (utilizando como modelo o Programa de Adiamento da DRC da UERJ) e 2) programa de adiamento com as intervenções controle pressórico e IECA.

Para estimativa da taxa de declínio do RFG no braço de adiamento 2, foram utilizados os resultados dos estudos de TOTO et. al. (1995) e ADOGOA et. al. (2001), apesar das limitações metodológicas encontradas. No sentido oposto das recomendações da NKF e da SBN quanto ao efeito benéfico do controle pressórico no adiamento da progressão da DRC, TOTO et. al. (1995) não observaram diferença estatisticamente significativa na taxa de declínio do RFG nos grupos controle rigoroso e controle convencional da PA. Os enormes intervalos de confiança nas variações de RFG (inclusive maiores que as médias) e a grande intersecção entre os intervalos confirmam a falta de significância estatística. Esse resultado inesperado talvez possa ser explicado pelo fato da diferença de 10 mmHg da PAD esperada pelos autores entre os dois grupos de intervenção não ter sido atingida (81 mmHg no grupo de controle rigoroso e 87 mmHg no grupo convencional). Além disso, o número reduzido de pacientes no estudo pode ter contribuído para os autores não terem encontrado diferença significativa entre as intervenções.

No ensaio de AGODOA et. al. (2001), os autores concluíram que o tratamento anti-hipertensivo com ramipril (IECA) oferece um benefício maior no adiamento da deteriorização da função renal, quando comparado com o amlodipino (bloqueador de canal de cálcio) em pacientes com doença renal crônica leve a moderada associada à nefrosclerose hipertensiva. No entanto, existe uma limitação importante para a utilização dos resultados desse estudo nos cálculos de efetividade, relacionada à característica racial da população estudada. O ensaio envolveu apenas pacientes negros, que, conforme os autores, apresentam risco 20 vezes maior de desenvolver DREF que os caucasianos, em determinadas faixas etárias. Os autores citam as referências de USRDS (1999) e do estudo de KLAG et. al. (1996) para justificar tal afirmativa. Esse fato poderia inclusive explicar porque a taxa de declínio do RFG foi tão mais acentuada no estudo de AGODOA et. al. (2001) do que no estudo de TOTO et. al. (1995). Aplicar os resultados de um estudo realizado exclusivamente com negros na estimativa da evolução de pacientes brasileiros nefropatas representa importante limitação metodológica, tendo em vista que o Censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE de 2000 declara que apenas 6,2% da população brasileira declaram cor negra. Por outro lado, é possível que outra parcela significativa da população seja portadora de tal herança genética, devido à intensa miscigenação.

Apesar das limitações descritas acima, essa análise comparativa nos permitiu observar a superioridade do Programa de Adiamento da UERJ (adiamento 1) sobre um

programa que utilize apenas o controle pressórico e IECA. O acréscimo de 3,06 anos observado na tabela 29, quando comparados os dois braços, provavelmente se deve às outras intervenções de adiamento utilizadas na UERJ, tais como uso de ARA II e estatinas, orientação nutricional (restrição protéica), equipe multiprofissional e tratamento da anemia e de outras complicações da DRC. É bastante provável que, se fosse possível estabelecer uma análise comparativa de efetividade completa como a realizada para nefropatia diabética, encontrássemos um ganho ainda maior de anos de vida em alternativas que incluíssem todas as intervenções de adiamento e estratégias de aumento da adesão. Por isso, acreditamos que a difusão secundária de programas de adiamento da DRC também deve focar pacientes com nefrosclerose hipertensiva e que esses indivíduos podem obter benefícios ainda maiores se os programas atualmente disponíveis no Brasil forem otimizados no que se refere à adesão ao tratamento, à disponibilidade de equipe multiprofissional e de insumos e principalmente ao incentivo por parte do Ministério da Saúde.

Com relação aos dados de mortalidade utilizados para estimar a evolução dos pacientes nos primeiros 6 meses de hemodiálise, podemos observar que o percentual de óbitos relatado por CUNHA et. al. (2007) é semelhante ao observado por LEIMANN et. al. (2008). Nesse segundo estudo, a letalidade foi de 44,9% nos primeiros 6 meses de hemodiálise no sub-grupo de diabéticos, e de 20% sub-grupo de hipertensos. Na publicação de CUNHA et. al. (2007), é relatado percentual de óbitos de 42,7% entre os diabéticos e de 29,3% entre os hipertensos. Essa semelhança ocorreu a despeito da diferença entre os períodos de acompanhamento dos dois estudos (maior no primeiro). Isso provavelmente se deve ao fato dos pacientes no estudo de LEIMANN et. al. (2008) serem provenientes de serviço de emergência, tendo procurado tratamento dialítico não eletivo, possivelmente em situação de maior gravidade. Os resultados de CUNHA et. al. (2007) confirmam a maior chance de óbito entre os pacientes com nefropatia diabética, quando comparado aos portadores de nefrosclerose hipertensiva.

A escolha de utilizar os resultados de LEIMANN et. al. (2008) para estimativa de mortalidade se deveu ao fato de que, conforme descrito na seção 3.5.6, na publicação de CUNHA et. al. (2007) não era possível conhecer o tipo de tratamento a que os pacientes foram submetidos no período pré-diálise (tendo em vista o tipo de fonte de dados). Além disso, os indivíduos estudados não estavam necessariamente nos primeiros 6 meses de diálise e os dados foram apresentados em curvas de sobrevida

para período de 60 meses, o que tornaria a inferência de mortalidade para 6 meses pouco acurada.

No estudo de ABDULKADER et al (2003) a taxa de mortalidade foi de 13,7%, durante todo o período de internação de pacientes que tiveram diagnóstico de DREF no setor de emergência de um hospital terciário (o tempo de internação variou de 13 ± 15 dias; mediana = 8 dias). Os resultados desse estudo não foram utilizados, devido ao curto e heterogêneo tempo de seguimento (vide detalhes na seção 1.4).

Por fim, destaca-se a necessidade de realização de um estudo de custo-efetividade, que considere também os fatores econômicos envolvidos na utilização das intervenções de adiamento da DRC, particularmente do ARA II e estatina. Os resultados desse estudo serão essenciais para nortear a difusão secundária de um programa de adiamento no SUS.

CAPÍTULO 6 – CONCLUSÃO

A análise de efetividade apresentada no presente estudo mostra a superioridade dos programas de adiamento em comparação ao tratamento tradicional, no adiamento da DRC, e o impacto positivo da incorporação do ARA II e da estatina nos programas de adiamento. Mostra ser necessária a adequação da assistência prestada aos pacientes portadores de DRC pelo SUS, por meio da difusão secundária de um programa de adiamento do estágio final da DRC.

Os pacientes com HA e DM deveriam ser submetidos à triagem para a detecção de DRC nos centros de atenção básica (conforme descrito na seção 3.2.1) e encaminhados aos centros com serviços para o adiamento da doença quando apresentassem RFG < 60ml/min e/ou proteinúria (tabela 4).

Devido às características e intervenções envolvidas nesse tipo de programa, propomos que a difusão secundária ocorra no SUS, no presente, a partir do estágio 3 (N3) da DRC, em serviços ambulatoriais qualificados, e, a partir do estágio 4 (N4), para ser mais efetiva, em serviços terciários, que contem com equipes multiprofissionais já habilitadas no manejo de patologias complexas como a DRC nesse estágio. É necessário que esse programa seja operacionalizado, dentro do possível, de forma equânime nas diversas regiões do país.

A padronização dos procedimentos de adiamento da DRC a serem adotados no PADRC deve ser elaborada por técnicos da Secretaria de Assistência à Saúde / Ministério da Saúde – SAS/MS, em conjunto com representantes das Sociedades de Especialistas e representantes das Organizações Não Governamentais – ONGs que representam os pacientes com DRC. Devem ser descritos todos os procedimentos de monitoramento e tratamento a serem adotados, incluindo sua indicação precisa, contra-indicações, posologia, monitoramento de eventos adversos e periodicidade no caso dos exames complementares. O protocolo deverá incluir no mínimo os seguintes procedimentos críticos:

- Atenção por equipe multiprofissional;
- Controle rigoroso da pressão arterial e glicemia;
- Monitoramento periódico do RFG e proteinúria;
- Orientação nutricional (restrição protéica);

- Disponibilidade de IECA (considerar critérios de indicação e contra-indicação);
- Disponibilidade de ARA II (considerar critérios de indicação e contra-indicação);
- Controle da dislipidemia e disponibilidade de estatinas (considerar critérios de indicação e contra-indicação);
- Manejo da anemia;
- Interrupção do tabagismo;
- Preparação para fase dialítica durante estágio N4 (apoio da equipe multiprofissional + preparação de fístula artério-venosa).

Essa padronização deve incluir as recomendações para confecção de fístulas artério-venosas, como critérios de indicação, técnicas utilizadas e quais os profissionais responsáveis pelo procedimento. Também deverá ser estabelecida a composição da equipe multiprofissional, com o número de profissionais e as especialidades necessárias. Os autores do protocolo deverão definir indicadores de qualidade, de processo e de resultado, estabelecendo a periodicidade de sua obtenção, e quais os responsáveis pela análise dos resultados tanto no nível institucional quanto nacional.

A difusão secundária dos PADRC deverá ser monitorada pela SAS, com o objetivo de avaliar o impacto do programa a médio e longo prazo sobre a sobrevida pré-TRS e a qualidade de vida dos pacientes portadores de DRC, sobre sua expectativa de vida e na redução dos gastos em hemodiálise.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdulkader RCRM, Zanetta DMT, Oliveria GM, Burdmann EA. Risk Factors for Hospital Death of Patients with End-Stage Renal Disease Without Previous Diagnosis of Severe Chronic Renal Failure Arriving in a Emergency Situation at the Hospital. *Renal Failure*. 2003;25(4):631-638.
2. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63:225-232.
3. Agodoa LY; Appel L; Bakris GL et. al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Jun;285(21):2719-28.
4. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, Brenner BM; RENAAL Study Group. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med*. 2003 Jul; 163(13):1555-65.
5. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto RDA, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:646-661.
6. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J, for the Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-Receptor Blockade versus Converting–Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351:1952-61.
7. Barros E, Manfro R, Thomé F, Gonçalves LFS. *Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento*. Porto Alegre: Editora Artmed; 2006. 627 p.
8. Bonomini V, Feletti C, Scolari MP, Stefoni S. Benefits of early initiation of dialysis. *Kidney Int Suppl*. 1985;17:S57-9.

9. Borges DR, Rothschild HA, Prado FC, Ramos JA, Valle JR. Atualização Terapêutica 2005: manual prático de diagnóstico e tratamento. São Paulo: Artes Médicas; 2005. 1167 p.
10. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, Port FK, Gillespie BW. Predictors of Early Mortality among Incident US Hemodialysis Patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;2:89-99.
11. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-869.
12. Brito PL, Fioretto P, Drummond K, et al: Proximal tubular basement membrane width in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1998;53:754-761.
13. Caramori ML, Kim Y, Huang C, et al. Cellular basis of diabetic nephropathy: 1. Study design and renal structural-functional relationships in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes.* 2002;51:506-513.
14. Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, Hamman RE. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA.* 1991;265:614-617.
15. Chuahirun T, Simoni J, Hudson C, Seipel T, Khanna A, Harrist R, Wesson DE. Cigarette Smoking Exacerbates and Its Cessation Ameliorates Renal Injury in Type 2 Diabetes. *American Journal of the Medical Sciences.* 2004 Feb;327(2):57-67.
16. Claus Dieter Dummer, Fernando Saldanha Thomé, Francisco Veríssimo Veronese. Doença Renal Crônica, Inflamação e aterosclerose: novos conceitos de um velho problema. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(5):446-50.
17. Coulthard MG: Maturation of glomerular filtration in preterm and mature babies. *Early Hum Dev.* 1985;11:281-292.
18. Cunha CB, León ACP, Schramm JMA, Carvalho MS, Souza Jr. PRB, Chain R. Tempo até o transplante e sobrevida em pacientes com insuficiência renal crônica no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 1998-2002. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2007;23(4):805-813 .

19. De Cosmo S, Bacci S, Piras GP et al. High prevalence of risk factors for cardiovascular disease in parents of IDDM patients with albuminuria. *Diabetologia* 1997;40:1191-6.
20. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, Leavey SF, Port FK. Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001 ;60(4):1443-51.
21. Douglas S. Keith; Gregory A. Nichols; Christina M. Gullion; Jonathan Betz Brown; David H. Smith. Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population With Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization. *Arch Intern Med.* 2004 Mar;164:659-663.
22. Douglas JG; Agodoa L. ACE inhibition is effective and renoprotective in hypertensive nephrosclerosis: the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) trial. *Kidney Int Suppl.* 2003 Feb; 83:S74-6.
23. Fioretto P, Steffes MW, Mauer M. Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. *Diabetes.* 1994;43:1358-1364.
24. Fletcher RH, Fletcher SW. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais.* Porto Alegre: Artmed; 2006. 288 p.
25. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(Suppl 3):S112-9.
26. FOSS NT, Polon DF, Takada MH, Foss-Freitas MC, Foss MC. Dermatoses em pacientes com diabetes mellitus. *Rev. Saúde Pública.* 2005;39(4):677-682.
27. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the Progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney International.* 2001;59:260-69.
28. Gall MA, Hougaard P, Johnsen KB, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997;314:783.
29. Giorgino F, Laviola L, Cavallo Perin P, Solnica B, Fuller J, Chaturvedi N. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric type 1 diabetic patients: The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia.* 2004;47:1020-1028.

30. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH: Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2002;62:220-228.
31. Heilbron DC, Holliday MA, Al-Dahwi A, Kogan BA: Expressing glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 1991;5:5-11.
32. HIPERDIA / MS: disponível em <http://hiperdia.datasus.gov.br/>, acessado em 17/04/2009.
33. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney International*, 2001;59:702–709.
34. Hovind P, Tarnow L, Parving HH. Remission and regression of diabetic nephropathy. *Curr Hypertens Rep.* 2004;6:377-382.
35. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, Binder C, Parving HH. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004;328:1105-1108.
36. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A et al. Predictors of the progression of renal disease in the modification of diet in renal disease study. *Kidney Int.* 1997;51:1908–1919.
37. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua Completa de Mortalidade - Ambos os sexos - 2003. <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2003/ambossexos.pdf> (acessado em 24/Abr/2009).
38. Ibrahim H, Mondress M, Tello A, FanY, Koopmeiners J, Thomas W. An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the Modification of Diet in Renal Diseases formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *JAm Soc Nephrol.* 2005;16:1051-1060.
39. Jacobsen P, Rossing K, Rossing P *et al.* Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998;53:1002-06.

40. Jacobsen PK. Preventing end stage renal disease in diabetic patients--genetic aspect (part I). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2005 Mar;6(1):1-14.
41. Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, Manierski C, Yee J. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2007 May;24(5):486-93.
42. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, Salive M, Jones CP, Agodoa LY: Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:992-999 (erratum 35:178, 2000).
43. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Man NK. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Feb;16(2):307-12.
44. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Bloodpressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996;334:13-18.
45. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. 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;330:877-884.
46. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008 Jan;148(1):30-48.
47. Kuriyama S e cols. Reversal of Anemia by Erythropoietin Therapy Retards the Progression of Chronic Renal Failure, Especially in Nondiabetic Patients. *Nephron.* 1997;77: 176-185.
48. Leimann B, Krauss LS, Bregman R, Lessi D. Letalidade da hemodiálise de emergência em hospital público no Rio de Janeiro. Pôster apresentado no: XVII Congresso Mundial de Epidemiologia, VII Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2008 Set. Livro de Resumos [CD ROOM]; Porto Alegre, Brasil.
49. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. Effects of dietary protein restriction on the

- progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis.* 1996;27:652-663.
50. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske RL, Klag MJ, Mailloux LU, Manske CL, Meyer KB, Parfrey PS, Pfeffer MA, Wenger NK, Wilson PW, Wright JT Jr: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Disease.* 1998;32:853-905.
 51. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329:1456-1462.
 52. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851-60.
 53. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:939-945.
 54. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest.* 1984;74:1143-1155.
 55. Metcalfe W. How does early chronic kidney disease progress? A background paper prepared for the UK Consensus Conference on early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Sep;22(Suppl 9):26-30.
 56. Michael Eikmans, Joris A. Aben, Klaas Koop, Hans J. Baelde, Emile de Heer and Jan A. Bruijn. Genetic factors in progressive renal disease: the good ones, the bad ones and the ugly ducklings. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:257–260.
 57. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al: Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:S79-S83.

58. National Kidney Foundation. KDOQI™ Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(suppl 2):S1-S180.
59. National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(Suppl 1):S1-266.
60. National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35(6): S1-140.
61. National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(5):S1-290.
62. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non–insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1996;335:1636–1642.
63. Nielsen S, Dollerup J, Nielsen B, Jensen HA, Mogensen CE: Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension. An enalapril controlled 3 months study. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(Suppl 2):19-23.
64. NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:S150-91.
65. Nordfors L, Lindholm B, Stenvinkel P. End-stage renal disease – not an equal opportunity disease: the role of genetic polymorphisms. *J Intern Med.* 2005;258:1–12.
66. Obrador GT, Arora P, Kausz AT, Ruthazer R, Pereira BJ, Levey AS: Level of renal function at the initiation of dialysis in the U.S. end-stage renal disease population. *Kidney Int.* 1999;56:2227-2235.
67. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Ray JA, Frei A, Burnier M, Hess B, Spinaz GA, Brändle M. Health economic implications of irbesartan plus conventional antihypertensive medications versus conventional blood pressure control alone in patients with type 2 diabetes, hypertension, and renal disease in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2006;136:346–352.

68. Parving HH, Jacobsen P, Tarnow L. Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene on progression of diabetic nephropathy during inhibition of angiotensin converting enzyme: observational follow up study. *Br Med J* 1996;313:591-4.
69. Parving HH, Mauer M, Ritz E. *The Kidney*. 7nd ed. Philadelphia: Brenner BM; 2004. Chapter 38, Diabetic nephropathy; p. 1777–1818.
70. Passos VMA, Barreto SM, Lima-Costa MFF. Detection of renal dysfunction based in serum creatinine levels in Brazilian community. The Bambuí health and ageing study. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(3):393-01.
71. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:2285-2293.
72. Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, et al: Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension*. 1995;25:587-594.
73. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. Blood Pressure Control, Proteinuria, and the Progression of Renal Disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med*. 1995;123:754-762.
74. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990;86:1343-6.
75. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1596-605.
76. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for Improving Renal Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2006–2016.
77. Sawicki PT, Didjurgeit U, Muhlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M: Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 1994;17:126-131.

78. Schärer e cols. Treatment of renal anemia by subcutaneous erythropoietin in children with preterminal chronic renal failure. *Acta Paediatr.* 1993;82: 953-8.
79. Schor N. *Medicina celular e molecular: nefrologia.* São Paulo: Editora Atheneu; 2004. 242 p.
80. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ: A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr.* 1984;104:849-854.
81. Sengul AM, Altuntas Y, Ku'rklu' A, Aydin L. Beneficial effect of lisinopril plus telmisartan in patients with type 2 diabetes, microalbuminuria and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;71:210-9.
82. Sesso R, Gordan P. Dados disponíveis sobre a doença renal crônica no Brasil. *J Bras Nefrol.* 2007; 29(Supl 1):9-12.
83. Sesso R, Lopes AA, Thomé FS, Bevilacqua JL, Junior JER, Lugon J. Resultados do censo de diálise da SBN. *J Bras Nefrol.* 2007;29(4):197-02.
84. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blafox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension.* 1989;13:180-193.
85. Smith HW. *The Kidney.* New York: Oxford University Press; 1951. Comparative physiology of the kidney; p 520-574.
86. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censos. 2007. <http://www.sbn.org.br/> (acessado em 27/Ago/2008).
87. Sociedade Brasileira de Nefrologia & Sociedade Brasileira de Urologia. Projeto Diretrizes - Transplante Renal: Indicações / Contra-Indicações. 2006. Disponível em http://www.projetodiretrizes.org.br/novas_diretrizes.php .
88. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia.* 2004;26(3):Supl 1.
89. Standards of medical care in diabetes—2006. *Diabetes Care.* 2006;29:S4-S85.
90. Stegmayr B, Lithner F: Tobacco and end stage diabetic nephropathy. *Br Med J Clin Res Ed.* 1987;295:581-582.

91. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci, Craig JC. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *BMJ*. 2008;336:645-651.
92. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
93. The EURODIAB IDDM Complications Study. Microvascular and acute complications in IDDM patients. *Diabetologia*. 1994;37:278-285.
94. Tierney WM, McDonald CJ, Luft FC. Renal disease in hypertensive adults: effect of race and type II diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis*. 1989; 13(6):485-93.
95. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, et al: Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *JAm Soc Nephrol*. 2005;16:3748-3754.
96. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, Lee HC, McIntire D, Pettinger WA. Reversible renal insufficiency due to angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive nephrosclerosis. *Ann Intern Med*. 1991 Oct;115(7):513-9.
97. US Renal Data System. *USRDS 1999 Annual Data Report*. Bethesda, Md. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases; 1999.
98. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853.
99. US Renal Data System. *USRDS 1998 Annual Data Report*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 1998.
100. Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA*. 1992;268: 3085-3091.
101. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D

- Study): Demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Press Res.* 2004;27:259-266.
102. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/ creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:930-937.
103. Wesson LG. *Physiology of the Human Kidney.* New York: Grune and Stratton;1969.
104. Wheeler DC. Does Lipid-Lowering Therapy Slow Progression of Chronic Kidney Disease?. *American Journal of Kidney Diseases.* 2004 Nov;44(5):917-920.
105. Wright JT, Bakris G; Greene T et. al. Effect of Blood Pressure Lowering and Antihypertensive Drug Class on Progression of Hypertensive Kidney Disease: Results From the AASK Trial. *JAMA.* 2002;288(19):2421-2431.
106. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J: Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001;414:782-787.

ANEXOS

ANEXO 1 – DEFINIÇÕES SOBRE A DOENÇA RENAL CRÔNICA

A Iniciativa de Qualidade em Desfechos de Doenças Renais da Fundação Nacional do Rim dos Estados Unidos (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002) define a doença renal crônica como a presença de dano renal ou diminuição da função renal por três ou mais meses, conforme quadro 4.

Quadro 4 – Definição de Doença Renal Crônica

CRITÉRIO
1. Dano renal por período ≥ 3 meses, definido por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem redução do RFG, manifestado por: <ul style="list-style-type: none">- Anormalidades patológicas; ou- Marcadores de dano renal, incluindo anormalidades na composição do sangue ou urina, ou anormalidades em exames de imagem.
2. RFG < 60 mL/min/1,73 m ² por período ≥ 3 meses, com ou sem dano renal.

A NKF (2002) define a falência renal como:

- 1) Nível do RFG < 15 mL/min/1,73 m², que é acompanhado na maioria dos casos por sinais e sintomas de uremia; ou
- 2) Necessidade de iniciar terapia substitutiva (diálise ou transplante) para tratamento de complicações decorrentes da redução do RFG, que poderiam de outra forma aumentar o risco de mortalidade e morbidade.

A NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (2002) considera “doença renal em estágio final” - DREF como um termo administrativo, baseado em condições para pagamento da atenção à saúde pelo Programa Medicare ESRD. Essa definição inclui pacientes tratados com diálise ou transplante, independente do RFG.

ANEXO 2 – DEFINIÇÕES SOBRE NÍVEL DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA UTILIZADAS PELA SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA E PELA “*NATIONAL KIDNEY FOUNDATION*”

Apresentamos a seguir as definições utilizadas pela SBN (tabela 30) e pela NKF (tabela 31) para classificar os níveis de evidência científica e os graus de recomendação das publicações citadas em suas diretrizes.

Tabela 30 – Classificação dos níveis de evidência científica e dos graus de recomendação das publicações citadas pela Sociedade Brasileira de Nefrologia

Tipo de publicação	Nível de Evidência e Grau de Recomendação
Revisão Sistemática Com Metanálise ou Estudo Randomizado Com Grande Amostra	Nível de Evidência I Grau de Recomendação A
Estudo Randomizado Com Pequena Amostra	Nível de Evidência II Grau de Recomendação A
Estudo Prospectivo Não Randomizado	Nível de Evidência III Grau de Recomendação B
Estudo Retrospectivo	Nível De Evidência IV Grau De Recomendação C
Relatos de Casos ou Opiniões de Especialistas	Nível De Evidência V Grau De Recomendação D

Fonte: Adaptado de SBN (2004)

Tabela 31 – Classificação dos graus de recomendação dos procedimentos indicados pela “*National Kidney Foundation*”*

Gradação	Recomendação
A	É fortemente recomendado que os médicos sigam rotineiramente o protocolo para pacientes elegíveis. Existe forte evidência de que essa prática melhora os resultados em saúde.
B	É recomendado que os médicos sigam rotineiramente o protocolo para pacientes elegíveis. Existe evidência moderadamente forte de que essa prática melhora os resultados em saúde.
C	È recomendado que os médicos considerem seguir o protocolo para pacientes elegíveis. Essa recomendação é baseada em evidência fraca ou na opinião do Grupo de Trabalho e revisores de que essa prática pode melhorar os resultados em saúde.

* A força da evidência foi graduada utilizando um sistema de classificação que considerou: a) a qualidade metodológica do estudo; b) se o estudo foi desenvolvido com a população alvo e c) se o estudo analisou desfechos em saúde diretamente ou medidas indiretas desses desfechos.

Fonte: Adaptado de NKF (2007)

ANEXO 3 – GRADE DA META-ANÁLISE DE KUNZ et. al. (2008)

A. INFORMAÇÕES SOBRE A REVISÃO SISTEMÁTICA									
Estudo (ano)	Tipo de estudo: incluir apenas as revisões sistemáticas e metanálises.	Objetivo da revisão: avaliar o efeito das intervenções estudadas (anti-hipertensivos ARA II e Estatinas) sobre a progressão da DRC e demais desfechos de interesse (DCV e óbito – geral e por DCV).	Estratégia de busca: avaliar se a estratégia de busca parece sensível para captar todos os ensaios clínicos relevantes, considerando a intervenção, a população alvo e os desfechos de nosso interesse; avaliar as fontes utilizadas.	Critérios para inclusão dos ensaios: pertinência e qualidade do estudo (controlado, cegado – paciente, cuidador, alocador, avaliador, etc, estratificação por fatores prognósticos com tabela pós randomização como os fatores prognósticos mais relevantes); critérios utilizados para avaliar a qualidade do estudo.	Critérios para exclusão dos ensaios: estudos randomizados, estudos sobre prevenção, sem desfecho primário ou utilizando outros desfechos não interessantes, estudos com menos de 50 pacientes, falhas metodológicas, várias publicações sobre o mesmo ensaio clínico, etc.	Homogeneidade clínica: avaliar se existe homogeneidade clínica entre os estudos avaliados (paciente, intervenção e desfecho).	Homogeneidade estatística: avaliar no caso das metanálises a existência de homogeneidade estatística.	Análise estatística: avaliar se foi utilizado o modelo estatístico mais adequado para sumarizar os estudos (modelo de efeito fixo para pesquisas que tratam da mesma questão x modelo de efeitos aleatórios para pesquisas que tratam de questão um pouco diferentes).	

Kunz et. al. (2008)	Meta-análise	Avaliar o efeito do ARA II na excreção protéica urinária em pacientes com nefropatia, em comparação com placebo, outros anti-hipertensivos e suas combinações.	Busca no Medline e Cochrane por artigos relevantes publicados no período de janeiro de 1990 a setembro de 2006, utilizando os termos: angiotensin-receptor-blockers, os nomes genéricos os atuais ARA II, proteinúria, albuminúria, microalbuminúria, e diabetic nephropathies. Também foram avaliadas as listas de referências dos artigos e indicações de especialistas.	-Artigos publicados na íntegra que investigaram pacientes com microalbuminúria e proteinúria por diabetes ou outras causas, e que reportaram mudanças na excreção protéica urinária durante tratamento com ARA II, comparado com IECA, outros anti-hipertensivos, e combinação de ARA II + IECA. -Ensaio randomizados e controlados, publicados em inglês, com duração mínima de 4 semanas.	-Ensaio com pacientes submetidos a transplante renal ou com excreção protéica urinária normal. -Ensaio com menos de 10 pacientes por grupo. -Ensaio que utilizaram outros esquemas terapêuticos. -Ensaio que compararam mesma droga com doses diferentes.	Nenhum dos testes de sensibilidade utilizando aspectos clínicos pre-definidos (severidade da excreção protéica urinária basal e causa da doença renal) mostrou diferença no efeito do tratamento. Atenção: importante no que diz respeito ao efeito em diabéticos e não diabéticos.	A análise de heterogeneidade estatística evidenciou heterogeneidade significativa apenas para uma das comparações (ARA II x placebo para tempo de acompanhamento 1 a 4 meses): $I^2 = 86\%$. Continua em análise de sensibilidade sobre aspectos metodológicos*	-Para cada ensaio foi obtida a razão da excreção protéica urinária entre o grupo de intervenção e o grupo controle, já que as medidas eram diferentes nos diversos ensaios (mg/d ou mg/mmol creatinina). -As razões obtidas foram aplicadas em um modelo de efeitos randômicos. - Os autores utilizaram o teste estatístico I^2 para avaliar a heterogeneidade. Se $I^2 > 50\%$, existe heterogeneidade importante. -Resultados abaixo*
---------------------	--------------	--	--	--	--	--	---	---

B. IDENTIFICAÇÃO DOS ENSAIOS UTILIZADOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Tipo de estudo:	Tempo de seguimento:	População estudada:	Tamanho da amostra:	Fatores de inclusão:	Fatores de exclusão:	Tabela pós-randomização:	Desfechos:	Medidas de desfecho:
estudos clínicos prospectivos, com grupo controle (placebo)	estudos com tempo superior a 3 anos - o tempo	diabéticos e/ou hipertensos, com doença renal	estudos com amostra grande. Os estudos de	diabetes e/ou hipertensão, DRC nas fases N2 e N3 ou N3 e	Diagnóstico ou exames sugestivos de	O estudo deve apresentar tabela baseline. O	Taxa de declínio do RFG, aumento da creatinina sérica, redução da	Mensuração do clearance de creatinina ou

ou tratamento convencional) com alocação randomizada das intervenções estudadas segundo um desenho experimental adequado para a comparação das intervenções e com cegamento (para pesquisadores e pacientes – <i>double blinding</i>), e dependendo da situação com o cegamento do avaliador.	deve ser suficiente para se perceber os efeitos das intervenções estudadas com relação aos desfechos dada a condição crônica da doença avaliada (Ex: declínio de filtração glomerular).	crônica instalada com RFG entre 30 a 90 ml/min/1,73m ² (fases N2 e N3) para os desfechos relacionados à progressão da DRC e com RFG entre 15 e 60 ml/min/1,73m ² (fases N3 e N5) para os desfechos de DCV e óbitos por DCV e hospitalizações. A definição de caso deve estar descrita nos estudos.	preferência são os multicêntricos, pois conseguem captar um maior número de pacientes.	N4 dependendo do desfecho, proteinúria (excreção urinária de albumina > 30 mg/24 horas), faixa etária de 40 a 70 anos. Os critérios de inclusão devem ser claros assim como as medidas utilizadas.	doença renal primária, gravidez, usuários de corticosteróides, anti-inflamatórios não esteróides ou imunossupressores nos últimos 6 meses.	balanceamento é um critério que deve ser observado ao se avaliar o desenho do estudo e a alocação dos pacientes nos tratamentos. Os grupos de tratamento devem ser semelhantes do ponto de vista da distribuição dos fatores prognósticos e características basais.	albuminúria, início da fase final da DRC, óbito por DCV, eventos cardiovasculares e internações. Dependendo da medida de desfecho utilizada, ela deve ser medida no início do estudo (baseline). É desejável que o estudo apresente a causa dos óbitos ocorridos para que se possa avaliar se está relacionada à DRC ou às suas complicações.	estimativa do RFG a partir da creatinina sérica utilizando as fórmulas Cockcroft-Gault ou MDRD, medida da razão albumina/creatinina urinária em amostra única de urina, fase final da DRC conforme definição da NKF (2002): pacientes tratados com diálise ou transplante independente do RFG.
49 ensaios clínicos controlados randomizados: -12 ARA II x placebo -9 ARA II x bloqueador canal de cálcio -23 ARA II x IECA -16 ARA II x ARA II + IECA - 23 IECA x	1 a 12 meses	Pacientes com microalbuminúria e proteinúria por diabetes ou outra causa. Dos ensaios analisados, <u>24 comparações foram realizadas em diabéticos</u> , 19 em não diabéticos e 6 em grupos mistos.	6181 pacientes, procedentes de 49 ensaios randomizados e controlados. -A média de pacientes em cada grupo de estudo foi de 18; 5 estudos incluíram 100 ou mais pacientes em cada grupo.	Não relatados	Não relatados	Não relatados	Incluíram, dentre os desfechos estudados, a excreção proteica urinária. Os outros desfechos de cada ensaio não foram relatados.	Dosagem de proteinúria ou albuminúria em urina de 24 horas ou em amostra isolada com cálculo da razão albumina/creatinina ou proteína/creatinina.

ARA II + IECA								
---------------	--	--	--	--	--	--	--	--

* Resultados da análise estatística (em razão das médias):

- ARA II x placebo: 0,57 (CI 95% 0,47 – 0,68) para 1 a 4 meses
0,66 (CI 95% 0,63 – 0,69) para 5 a 12 meses
- ARA II x B.C.Ca: 0,69 (CI 95% 0,62 – 0,77) para 1 a 4 meses
0,62 (CI 95% 0,55 – 0,70) para 5 a 12 meses
- ARA II x IECA: 0,99 (CI 95% 0,92 – 1,05) para 1 a 4 meses
1,08 (CI 95% 0,96 – 1,22) para 5 a 12 meses
- ARA II + IECA x ARA II isolado: 0,76 (CI 95% 0,68 – 0,85) para 1 a 4 meses
0,75 (CI 95% 0,61 – 0,92) para 5 a 12 meses
- ARA II + IECA x IECA isolado: 0,78 (CI 95% 0,72 – 0,84) para 1 a 4 meses
0,82 (CI 95% 0,67 – 1,01) para 5 a 12 meses (provavelmente devido a amostras de tamanho pequeno).
- ARA II reduz a excreção urinária protéica em 35%, quando comparado ao placebo ou aos bloqueadores do canal de cálcio.

* Análise de sensibilidade sobre aspectos metodológicos:

- Foram evidenciados maiores efeitos do tratamento em estudos que realizaram alocação cegada do que nos estudos que não o fizeram – razão das médias = 0,47 (CI 95% 0,39 – 0,56) x 0,71 (CI 95% 0,66 – 0,76); p = 0,016.
- Foram observados maiores efeitos do tratamento em estudos crossover do que em estudos com desenho paralelo – razão das médias = 0,43 (CI 95% 0,34 – 0,55) x 0,66 (CI 95% 0,59 – 0,74); p = 0,02.

* Análise de sensibilidade sobre fatores clínicos:

- Para 9 comparações, nenhum dos fatores clínicos postulados explicaram diferenças na magnitude do efeito terapêutico.
- Em 1 comparação (terapia combinada x ARA II isolado ou IECA isolado por período de 1 a 4 meses), estudos com 1079 pacientes com proteinúria encontraram uma redução

significativa em proteinúria (razão de médias = 0,77 – CI 95% 0,73 - 0,82), quando comparados a um estudo com 34 pacientes com microalbuminúria (razão de médias = 1,03 – CI 95% 0,87 – 1,21).

* Conclusão: A meta-análise apresenta evidência de boa qualidade que a monoterapia com IECA e ARA II tem efeito similar na redução da excreção urinária protéica em pacientes com microalbuminúria e proteinúria, a despeito da causa da doença renal, e evidência que a combinação das duas drogas é mais eficaz, nas doses habituais, do que cada droga isolada. Ainda permanece incerto o impacto na progressão da DRC (DRC fase final como desfecho) e os riscos de efeitos adversos da combinação das duas drogas, particularmente em populações com maior risco de eventos adversos.

ANEXO 4 – GRADE DO ENSAIO DE SENGUL et. al. (2006)

Artigo (ano)	Tipo de estudo: incluir apenas os estudos clínicos prospectivos, com grupo controle (placebo ou tratamento convencional) com alocação randomizada das intervenções estudadas segundo um desenho experimental adequado para a comparação das intervenções e com cegamento (para pesquisadores e pacientes – <i>double blinding</i>), e dependendo da situação com o cegamento do avaliador.	Objetivo do estudo: avaliar o efeito das intervenções estudadas (anti-hipertensivos ARA II e Estatinas) sobre a progressão da DRC e demais desfechos de interesse (DCV e óbito por DCV).	Tempo de seguimento: incluir os estudos com tempo superior a 3 anos - o tempo deve ser suficiente para se perceber os efeitos das intervenções estudadas com relação aos desfechos dada a condição crônica da doença avaliada (Ex: declínio de filtração glomerular).	População estudada: diabéticos e/ou hipertensos, com doença renal crônica instalada com RFG entre 30 a 90 ml/min/1,73m ² (fases N2 e N3) para os desfechos relacionados à progressão da DRC e com RFG entre 15 e 60 ml/min/1,73m ² (fases N3 e N5) para os desfechos de DCV e óbitos por DCV e hospitalizações. A definição de caso deve estar descrita nos estudos.	Tamanho da amostra: estudos com amostra grande. Os estudos de preferência são os multicêntricos, pois conseguem captar um maior número de pacientes.	Fatores de inclusão: diabetes e/ou hipertensão, DRC nas fases N2 e N3 ou N3 e N4 dependendo do desfecho, proteinúria (excreção urinária de albumina > 30 mg/24 horas), faixa etária de 40 a 70 anos. Os critérios de inclusão devem ser claros assim como as medidas utilizadas.	Fatores de exclusão: Diagnóstico ou exames sugestivos de doença renal primária, gravidez, usuários de corticosteróides, anti-inflamatórios não esteróides ou imunossupressores nos últimos 6 meses.	Tabela pós-randomização: O estudo deve apresentar tabela baseline. O balanceamento é um critério que deve ser observado ao se avaliar o desenho do estudo e a alocação dos pacientes nos tratamentos. Os grupos de tratamento devem ser semelhantes do ponto de vista da distribuição dos fatores prognósticos e características basais.
Sengul et. al. (2006)	Estudo prospectivo randomizado, paralelo, open-label, cross-over. Os pacientes, após	Avaliar os efeitos a longo prazo do duplo bloqueio dos sistema renina angiotensina aldosterona,	-2 semanas de wash-out -Primeira randomização -24 semanas -Segunda	219 pacientes com diabetes tipo 2, hipertensão arterial (PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg)	219 pacientes	- Diabetes tipo 2 -Idade entre 40 e 65 anos -Diagnóstico prévio de hipertensão (PAS	-Diabetes tipo 1 -IMC ≥ 40 kg/m ² -Diabetes secundária a outra doença -Etilismo	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

	24 semanas de tratamento com 20 mg de lisinopril ou 80 mg de telmisartan 1x/dia, foram randomizados para continuar com o respectivo tratamento em monoterapia, ou com a associação dos dois por mais 28 semanas.	usando o IECA lisinopril e o ARA II telmisartan sobre a pressão arterial e a excreção de albumina.	randomização -28 semanas (ver fig 1)	e microalbuminúria (RAC 30–300 mg/24 h).		≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg) - Microalbuminúria (RAC 30–300 mg/24 h em pelo menos três situações consecutivas).	-Tireoidopatia -PS>200 mmHg -Hipertensão secundária a causa não associada a diabetes (ex: estenose bilateral de artéria renal) -Infecção do trato urinário -Hematúria persistente -Hepatopatia crônica -Carcinoma -Qualquer evento cardiovascular nos últimos 6 meses -Creatinina sérica ≥ 150 mmol/l -Potássio ≥ 5,5 mmol/l -Gravidez	
Desfechos: Taxa de declínio do RFG, aumento da creatinina sérica, redução da albuminúria, início da fase final da DRC, óbito por DCV, eventos cardiovasculares e internações. Dependendo da medida de	Medidas de desfecho: Mensuração do clearance de creatinina ou estimativa do RFG a partir da creatinina sérica utilizando as fórmulas Cockcroft-Gault ou MDRD, medida da razão	Análise estatística: multivariada com apresentação dos ORs para os desfechos analisados em cada uma das intervenções controlando-se as principais variáveis prognósticas	Perdas: as perdas não devem ser significativas do ponto de vista quantitativo ou qualitativo, tendo em vista a análise dos desfechos	Exclusões pós-randomização: devem ser justificadas, caso existam e com justificativas coerentes. O número de exclusões não deve ser significativo do ponto de vista quantitativo ou	Eventos adversos/efeitos colaterais: O estudo deve apresentar os eventos adversos/efeitos colaterais. É preciso avaliar se estes poderiam prejudicar adesão dos pacientes aos tratamentos	Adesão: O estudo deve apresentar os procedimentos adotados para registro ou controle da adesão dos pacientes e os resultados.	Co-intervenções: Caso existam devem se aplicar da mesma forma a todos os grupos de tratamento (Ex: controle da glicemia).	Qualidade da evidência: Aplicar os critérios para classificação da evidência.

desfecho utilizada, ela deve ser medida no início do estudo (baseline). É desejável que o estudo apresente a causa dos óbitos ocorridos para que se possa avaliar se está relacionada à DRC ou às suas complicações.	albumina/creatinina urinária em amostra única de urina, fase final da DRC conforme definição da NKF (2002): pacientes tratados com diálise ou transplante independente do RFG.	identificadas no estudo anterior (doença de base, pressão arterial, proteinúria, dislipidemia, etc). Considerar relevantes os estudos com OR \geq 2,0 ou com correlação linear significativa ($p < 0,05$). A análise por intenção de tratar é ideal, no entanto, a análise excluindo as perdas pode ser considerada caso as mesmas não sejam relevantes.		qualitativa, tendo em vista a análise dos desfechos. Avaliar se o impacto das perdas e exclusões sobre o balanceamento é significativo.	estudados.			
-Mudança no RFG -Mudança na medida de pressão arterial -Mudança na RAC	- RFG: mensurado pela fórmula de Cockcroft-Gault. -Razão albumina creatinina	Diferenças n RAC entre os grupos foram comparadas usando o teste t de student. Para os grupos de tratamento, as mudanças na pressão arterial e no clearance de creatinina na linha de base e nas semanas 24 e 52	Vide exclusões pós-randomização	- Os pacientes eram excluídos se potássio > 5 mmol/l, PS ≥ 200 mmHg e/ou PD ≤ 60 mmHg e/ou medicação devolvida excedesse 5% do esperado. -No total, foram excluídos 27 pacientes: 15 no	Vide exclusões pós-randomização - Não foram observadas mudanças significativas no clearance de creatinina no período de 52 semanas em nenhum dos grupos.	- A adesão à medicação foi confirmada pela contagem da medicação devolvida.	- O tratamento foi individualizado nos grupos de acordo com a pressão arterial, com adição de hidroclorotiazida quando necessário. -Dieta normocalórica com controle de ingesta de sal e	

		foram analisadas utilizando um modelo linear para análise de covariância (ANCOVA) com tratamento, interação entre tratamentos e valores de base como covariáveis. Análise de regressão linear foi utilizada para estabelecer correlação entre mudanças na pressão arterial e RFG. Correlação de Spearman foi utilizada para determinar a correlação entre a mudança na pressão arterial e a mudança na microalbuminúria.		grupo lisinopril devido à saída do protocolo ou eventos adversos como náusea, dispepsia, infecção respiratória, tosse, cefaléia, mal estar ou astenia, e 12 no grupo telmisartan devido a náusea, cefaléia, mal estar, dispepsia, tosse, problemas gastrointestinais e desistência.	- Não houve evidência de hipercalemia ou hipotensão com a associação.		proteínas.	
--	--	--	--	---	---	--	------------	--

Resultados:

- Todos os tratamentos reduziram a RAC e a pressão arterial na semana 52 em comparação com o início do ensaio, com a combinação sendo mais efetiva que a monoterapia.
- Os declínios na RAC e na PA foram independentes de qualquer confundimento, como gênero, HbA1c, lipídeos, tratamento de diabetes, valores

basais, IMC, peso, idade duração da diabetes, tabagismo, creatinina, clearance de creatinina e potássio sérico.

- Do baseline até a semana 52, as reduções percentuais de RAC foram de 36% (telmisartan), 40,5% (lisinopril), 52,7% (telmisartan + lisinopril) e 53,6% (lisinopril + telmisartan).

ANEXO 5 – GRADE DA META-ANÁLISE DE STRIPPOLI et. al. (2008)

A.INFORMAÇÕES SOBRE A REVISÃO SISTEMÁTICA								
Estudo (ano)	Tipo de estudo: incluir apenas as revisões sistemáticas e metanálises.	Objetivo da revisão: avaliar o efeito das intervenções estudadas (anti-hipertensivos ARA II e Estatinas) sobre a progressão da DRC e demais desfechos de interesse (DCV e óbito – geral e por DCV).	Estratégia de busca: avaliar se a estratégia de busca parece sensível para captar todos os ensaios clínicos relevantes, considerando a intervenção, a população alvo e os desfechos de nosso interesse; avaliar as fontes utilizadas.	Critérios para inclusão dos ensaios: pertinência e qualidade do estudo (controlado, cegado – paciente, cuidador, alocador, avaliador, etc, estratificação por fatores prognósticos com tabela pós randomização como os fatores prognósticos mais relevantes); critérios utilizados para avaliar a qualidade do estudo.	Critérios para exclusão dos ensaios: estudos não randomizados, estudos sobre prevenção, sem desfecho primário ou utilizando outros desfechos não interessantes, estudos com menos de 50 pacientes, falhas metodológicas, várias publicações sobre o mesmo ensaio clínico, etc.	Variáveis estudadas/Homogeneidade clínica: avaliar se existe homogeneidade clínica entre os estudos avaliados (paciente, intervenção e desfecho).	Homogeneidade estatística: avaliar no caso das metanálises a existência de homogeneidade estatística.	Análise estatística: avaliar se foi utilizado o modelo estatístico mais adequado para sumarizar os estudos (modelo de efeito fixo para pesquisas que tratam da mesma questão x modelo de efeitos aleatórios para pesquisas que tratam de questão um pouco diferentes).

<p>Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci, Craig JC. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. <i>BMJ</i> 2008;336:645-651</p>	<p>Meta-análise e meta-regressão</p>	<p>Avaliar a eficácia e segurança das estatinas sobre desfechos renais e cardiovasculares em todos os estágios da DRC (pré-dialítico, dialítico e após transplante).</p>	<p>Consulta no Medline, Embase, Cochrane Central Register and Renal Health Library of the Cochrane Renal Group em julho de 2006. Para estudos não publicados foram consultados autores e experts.</p>	<p>Foram incluídos estudos randomizados e quasi-randomizados de qualquer estatina versus placebo ou nenhum tratamento, ou versus outra estatina em adultos portadores de DRC recrutados em grandes ensaios clínicos de estatinas. Foram incluídos apenas os ensaios com tempo de seguimento superior a 8 semanas.</p>	<p>Foram excluídos os estudos que tinham participantes com testes vitais imprecisos ou com concentração elevada de creatinínofosfoquinase e os estudos que examinaram a eficácia da combinação de tratamentos com outros agentes hipolipemiantes.</p>	<p>Foram extraídos dos estudos sobre características da população (sexo, idade, raça e doenças de base), tipos de intervenção (tipo de dosagem de estatina e duração do tratamento), co-intervenções e qualidade metodológica dos ensaios. Não é possível avaliar o nível de heterogeneidade clínica entre os estudos com os dados presentes nesta meta-análise. Os estudos são bastante heterogêneos do ponto de vista número de participantes e de tempo de seguimento.</p>	<p>Foram utilizados testes Qui-quadrado e I². Os resultados das análises encontram-se descritos abaixo.</p>	<p>Foi utilizada a medida de risco relativo co IC de 95% para as variáveis dicotômicas e para as variáveis contínuas utilizou-se a diferença ponderada das médias (WMD) com intervalo de confiança de 95%. A combinação das variáveis foi feita segundo o modelo efeitos aleatórios.</p>
--	--------------------------------------	--	---	---	---	---	--	--

B.IDENTIFICAÇÃO DOS ENSAIOS UTILIZADOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Tipo de estudo: estudos clínicos prospectivos, com grupo controle (placebo ou tratamento convencional) com alocação randomizada das intervenções estudadas segundo um desenho experimental adequado para a comparação das intervenções e com cegamento (para pesquisadores e pacientes – <i>double blinding</i>), e dependendo da situação com o cegamento do avaliador.	Tempo de seguimento: estudos com tempo superior a 3 anos - o tempo deve ser suficiente para se perceber os efeitos das intervenções estudadas com relação aos desfechos dada a condição crônica da doença avaliada (Ex: declínio de filtração glomerular).	População estudada: diabéticos e/ou hipertensos, com doença renal crônica instalada com RFG entre 30 a 90 ml/min/1,73m ² (fases N2 e N3) para os desfechos relacionados à progressão da DRC e com RFG entre 15 e 60 ml/min/1,73m ² (fases N3 e N5) para os desfechos de DCV e óbitos por DCV e hospitalizações. A definição de caso deve estar descrita nos estudos.	Tamanho da amostra: estudos com amostra grande. Os estudos de preferência são os multicêntricos, pois conseguem captar um maior número de pacientes.	Fatores de inclusão: diabetes e/ou hipertensão, DRC nas fases N2 e N3 ou N3 e N4 dependendo do desfecho, proteinúria (excreção de urínaria de albumina > 30 mg/24 horas), faixa etária de 40 a 70 anos. Os critérios de inclusão devem ser claros assim como as medidas utilizadas.	Fatores de exclusão: Diagnóstico ou exames sugestivos de doença renal primária, gravidez, usuários de corticosteróides, anti-inflamatórios não esteróides ou imunossupressor es nos últimos 6 meses.	Tabela pós-randomização: O estudo deve apresentar tabela baseline. O balanceamento é um critério que deve ser observado ao se avaliar o desenho do estudo e a alocação dos pacientes nos grupos de tratamento devem ser semelhantes do ponto de vista da distribuição dos fatores prognósticos e características basais.	Desfechos: Taxa de declínio do RFG, aumento da creatinina sérica, redução da albuminúria, início da fase final da DRC, óbito por DCV, eventos cardiovasculares e internações. Dependendo da medida de desfecho utilizada, ela deve ser medida no início do estudo (baseline). É desejável que o estudo apresente a causa dos óbitos ocorridos para que se possa avaliar se está relacionada à DRC ou às suas complicações.	Medidas de desfecho: Mensuração do clearance de creatinina ou estimativa do RFG a partir da creatinina sérica utilizando as fórmulas Cockcroft-Gault ou MDRD, medida da razão albumina/creatinina urinária em amostra única de urina, fase final da DRC conforme definição da NKF (2002): pacientes tratados com diálise ou transplante independente do RFG.
Foram selecionados um total de 50 estudos: 26 ensaios	O tempo de seguimento entre os estudos variou de 2 a 60 meses.	Os 26 estudos com populações em estágio pré-dialítico da DRC eram compostos	O número de participantes entre os estudos selecionados various de 6 a	Não descrito.	Não descrito.	Não descrito.	Principais desfechos estudados: mortalidade por qualquer causa e	Ocorrência absoluta de óbitos por DCV e por qualquer causa, ocorrência

<p>randomizados ou subsets de ensaios randomizados em populações com DRC pré dialítica ; 11 estudos com populações em diálise (HD ou DP) e 17 estudos com receptores de transplante renal. O cegamento adequado (duplo) foi realizado apenas em 20% dos estudos incluídos, apenas 20% realizaram análise por intenção de tratar. A taxa de perda de participantes foi de menor que 10% em 86% dos estudos incluídos.</p>		<p>por: 6 estudos com participante com nefropatia diabética; 2 estudos com participantes portadores de nefropatia hipertensiva ou várias formas de glomerulonefrite; 1 estudo foi de participantes com doença renal policística. Nenhum dos estudos incluiu pacientes sem doença cardiovascular.</p>	<p>16.824.</p>				<p>por DCV, ocorrência de DCV, ocorrência de N5, de rejeição ao órgão transplantado e ocorrência de eventos adversos.</p> <p>Outros desfechos: Dobrar a concentração de creatinina sérica, concentração lipídica ao fim do tratamento (colesterol total, triglicerídios, lipoproteína de baixa e de alta densidade), clearance de creatinina e excreção de proteína de 24 horas.</p>	<p>de DCV. Excreção de proteína de 24 horas em g/24 h e clearance de creatinina em ml/min.</p>
--	--	--	----------------	--	--	--	--	--

Resultados*

- Proteína de 24 horas:** Foi encontrada uma redução significativa de excreção de proteína de 24 horas (g/24h) em participantes com DRC pré-diálise (6 estudos com 311 participantes) com WMD=-0,73 g/24 h; IC 95%: (-0,95;-0,52). Com heterogeneidade estatística ente os estudos.

- **Clearance de creatinina (GFR):** Não houve diferença de clearance de creatinina entre o grupo das estatinas e o grupo placebo (11 estudos com 548 participantes) com WMD=-1,48 ml/min; IC 95%: (-2,32;5,28);
- **Mortalidade por qualquer causa:** Não houve redução no risco de mortalidade por qualquer causa com o uso das estatinas para os pacientes com DRC no geral (pré-diálise, diálise, e transplantados). No entanto, verificou-se redução significativa de 20% no risco de mortalidade por qualquer causa, quando se avaliou o grupo pré-diálise (21 estudos com 18.781 participantes) com RR=0,81; IC 95%: (0,74;0,89) , sem heterogeneidade estatística;
- **Mortalidade por DCV:** Verificou-se redução significativa de 20% no risco de mortalidade por DCV com o uso das estatinas para os pacientes com DRC no geral, incluindo os estágios pré-diálise, diálise, e transplantados (43 estudos com 23.266 participantes) com RR=0,81; IC 95%: (0,73;0,90), sem heterogeneidade estatística; No grupo pré-diálise apenas: RR=0,80; IC 95%: (0,70;0,90), sem heterogeneidade estatística;
- **Eventos cardiovasculares não fatais:** Comparada ao grupo placebo, as estatinas também mostraram redução de 20% no risco de eventos cardiovasculares não fatais entre pacientes com DRC no geral, incluindo os estágios pré-diálise, diálise, e transplantados (8 estudos com 22.863 participantes) com RR=0,78; IC 95%: (0,73;0,84), sem heterogeneidade estatística; No grupo pré-diálise apenas: RR=0,75; IC 95%: (0,66;0,85), sem heterogeneidade estatística;
- **Ocorrência de ESRD (N5):** Nenhum dos estudos incluídos nesta meta-análise reportou a ocorrência deste desfecho.
- **Dobrar creatinina sérica:** Nenhum dos estudos incluídos nesta meta-análise reportou a ocorrência deste desfecho.

*Relatados apenas os desfechos de interesse de acordo com o protocolo de análise de evidências.

Observações

O estudo indica que o risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade por DCV é reduzido com o tratamento com estatinas em todos os estágios da DRC abrangidos pelo estudo: pré-diálise, diálise, e pós-transplante. Os autores relatam que a magnitude desses benefícios é similar ao alcançado em estudos feitos na população em geral. No entanto, os resultados desse estudo apóiam o uso das estatinas em portadores de DRC que tenham doença coronariana ou cerebrovascular bem estabelecida, ou que tenham alto risco de DCV. Esta metanálise não pode confirmar o efeito renoprotetor das estatinas nos pacientes em estágio pré-dialítico da DRC, pois a magnitude do efeito deste tratamento sobre a excreção de proteína (24h) foi moderada (redução de 0,73 g/24h, mas sem efeito sobre o clearance de creatinina). Esta situação pode ser devida ao viés de reportagem dos estudos, pois apenas um quarto dos estudos reportou estes desfechos, esclarecem os autores. Com relação à segurança das estatinas, a metanálise não detectou um aumento da incidência de anormalidades nos testes de funções vitais ou mesmo o aumento da creatinina fosfoquinase (CP) em comparação com o grupo placebo.

A principal fragilidade dessa metanálise está na qualidade metodológica de boa parte dos estudos incluídos, sem procedimentos adequados de mascaramento e de forma de análise por intenção de tratar. Não é possível avaliar o nível de heterogeneidade clínica entre os estudos com os dados presentes nesta meta-análise. Pode-se avaliar que os estudos são bastante heterogêneos do ponto de vista do número de participantes e de tempo de seguimento. Muitos estudos são muito pequenos em com curto tempo de seguimento, portanto, os resultados ficam muito influenciados pelos grandes ensaios que são 3 entre os 50 selecionados. Esses três estudos sozinhos equivalem a mais de 60% do total de participantes da metanálise.

Portanto, Strippoli et al (2008) apontam nesta metanálise elementos que apóiam a decisão de uso das estatinas em larga escala para a prevenção de DCV em portadores de DRC com alto risco de DCV, no entanto, os benefícios para aqueles com risco menor ainda permanecem indefinidos. Esses achados são consonantes com as recomendações da National Kidney Foundation em suas diretrizes para DRC e diabetes publicadas em 2007.