Rafaela Elizabeth Bayas Queiroz

**Prognóstico da doença renal crônica em
uma população de baixo nível socioeconômico atendida no
serviço de emergência de um hospital terciário, Brasil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientadora: Profª. Dra. Alessandra Carvalho
Goulart

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

SÃO PAULO

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Queiroz, Rafaela Elizabeth Bayas

Prognóstico da doença renal crônica em uma população de baixo nível socioeconômico atendida no serviço de emergência de um hospital terciário, Brasil / Rafaela Elizabeth Bayas Queiroz — São Paulo, 2016.

Tese (doutorado) — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Educação e Saúde.

Orientador: Alessandra Carvalho Goulart.

Descritores: 1. Insuficiência renal crônica 2. Médicos de emergência 3. Mortalidade 4. Análise de sobrevida

USP/FM/DBD-475/16

Dedicatória

Aos pacientes,
que mesmo nos momentos de sofrimento se doam para ensinarmos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pelo dom da vida e por me conduzir a mais este passo. A Nossa Senhora de Aparecida que com seu Manto me deu forças e proteção nas horas mais difíceis.

A minha orientadora **Profa. Dra. Alessandra Carvalho Goulart**, por sua dedicação, paciência e ensinamentos na área de pesquisa, profissional e pelos conselhos.

Ao meu amigo professor **Dr. Alexandre Braga Libório**, pelos ensinamentos, idealização e dedicação com a pesquisa.

A banca examinadora da minha qualificação, professores doutores **Airlane Alencar, Itamar Santos e Judith Isabela Martins Benseñor**, pelas contribuições, sugestões e melhoria para essa tese.

A **Monique Queiroz e Tandara Costa** pela contribuição na coleta de dados e seguimento dessa pesquisa.

Ao meu marido **Francisco Hedilberto Feitosa Filho** pelo companheirismo, apoio e força.

A minha família por seu apoio incondicional.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de “International Committee of Medical Journals Editors” (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com “List of Journals Indexed in Index Medicus”.

SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas **XI**

Lista de símbolos **XIII**

Lista de figuras **XV**

Lista de tabelas **XVII**

Resumo **XIX**

Abstract **XXI**

1. INTRODUÇÃO 01

1.1 Identificação do problema **01**

1.2 Panorama da Doença Renal Crônica no mundo e no Brasil **02**

1.2.1 Prevalência **02**

1.2.2 Mortalidade e sobrevida **03**

2. HIPÓTESE 05

3. OBJETIVOS 07

4. MÉTODOS 09

4.1 População e desenho do estudo **09**

4.2 Critérios de inclusão **10**

4.3 Critérios de exclusão **10**

4.4 Definição de Doença Renal Crônica **11**

4.5 Coleta de dados **12**

4.6 Mortalidade **13**

4.7 Ética **14**

4.8 Análise estatística **14**

5. RESULTADOS	17
5.1 Casuística	17
5.2 Características socioeconômicas e clínicas	18
5.3 Dados da admissão hospitalar	19
5.4 Desfechos	22
5.4.1 Desfechos não fatais:	
Terapia de reposição renal vs. Tratamento conservador	22
5.4.2 Desfechos fatais: Mortalidade e sobrevida em curto e longo prazo	23
6. DISCUSSÃO	31
6.1 Principais achados do estudo	31
6.2 Forças do estudo	33
6.3 Limitações do estudo	34
7. CONCLUSÃO	35
8. PERSPECTIVAS	37
9. ANEXOS	39
Anexo 1	39
Anexo 2	43
Anexo 3	44
Anexo 4	46
10. REFERÊNCIAS	49

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DRC	Doença Renal Crônica
NKF/KDOQI	National Kidney Foundation / Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
CKD-PC	Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium
KDIGO	Kidney disease: Improving Global Outcomes
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
TRS	Terapia Renal Substitutiva
pmp	Pacientes por Milhão da População
GBD	Global Burden of Disease
YLD	Years lived with disability ou anos vividos com incapacidade
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development
DE	Departamento de Emergência
OMS	Organização Mundial de Saúde
WHO	World Health Organization
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
LRA	Lesão Renal Aguda
CEP-UNIFOR	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Fortaleza
CEP FM-USP	Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HR	Hazard Ratio

RR	Razão de riscos
IC	Intervalo de confiança
IQR	Intervalo interquartil
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
vs.	<i>versus</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Porcentagem
$<$	Menor que
$\leq$	Menor ou igual a que
$>$	Maior que
$\geq$	Maior igual a que
$>$	Maior que
$\pm$	Desvio padrão

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Casuística dos pacientes avaliados pelo serviço de nefrologia no Departamento de Emergência do Hospital Geral de Fortaleza no período de março de 2012 a maio de 2013

FIGURA 2 – Curva de Kaplan-Meier de sobrevida em 1 ano devido à morte por todas as causas dos 520 participantes avaliados pelo serviço de nefrologia no Departamento de Emergência do Hospital Geral de Fortaleza no período de março de 2012 a maio de 2013

FIGURA 3 – Curva de Kaplan-Meier de sobrevida em 1 ano por causa renal de morte dos 520 participantes avaliados pelo serviço de nefrologia no Departamento de Emergência do Hospital Geral de Fortaleza no período de março de 2012 a maio de 2013

FIGURA 4 – Curva de Kaplan-Meier de sobrevida em 1 ano por causa cardiovascular de morte dos 520 participantes avaliados pelo serviço de nefrologia no Departamento de Emergência do Hospital Geral de Fortaleza no período de março de 2012 a maio de 2013

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Características basais da amostra de 520 participantes com doença renal crônica admitidos no Departamento de Emergência do Hospital Geral de Fortaleza no período de março de 2012 a maio de 2013

TABELA 2 – Razões de risco (RR) (“Hazard Ratio” – HR) cumulativas com respectivos intervalos de confiança de 95% para mortalidade por todas as causas, de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada em 520 participantes com doença renal crônica no Departamento de Emergência do Hospital Geral de Fortaleza, Ceará, 2012-2013

TABELA 3 – Razões de risco (RR) (“Hazard Ratio” – HR) cumulativas com respectivos intervalos de confiança de 95% para mortalidade por causa renal e causa cardiovascular, de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada em 520 participantes com doença renal crônica no Departamento de Emergência do Hospital Geral de Fortaleza, Ceará, 2012-2013

RESUMO

Queiroz, REB. *Prognóstico da doença renal crônica em uma população de baixo nível socioeconômico atendida no serviço de emergência de um hospital terciário, Brasil*. São Paulo, 2016. [Doutorado]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Introdução: Vários estudos descreveram as taxas de sobrevivência na doença renal crônica (DRC), porém há dados insuficientes sobre a mortalidade após atendimento em departamento de emergência (DE), particularmente em áreas de baixa renda. Assim, avaliamos o prognóstico em curto e longo prazo de pacientes com DRC após internação em DE em Fortaleza, Brasil. **Métodos:** De uma amostra inicial de 1.279 atendimentos no DE do Hospital Geral de Fortaleza entre março de 2012 e maio de 2013, para os quais foi solicitada a avaliação da Nefrologia, 520 pacientes foram definidos como casos de DRC (Taxa de Filtragem Glomerular estimada $<60\text{mL} / \text{min}$, além de um ou mais critérios adicionais de DRC) de março de 2012 a maio de 2013. As taxas de mortalidade foram comparadas de acordo com as três categorias de TFG: estágio 3 ($59\text{-}30\text{ mL} / \text{min}$), estágio 4 ($15\text{-}29\text{ mL} / \text{min}$) e estágio 5 ($< 15\text{ mL} / \text{min}$). Foram realizadas curvas de Kaplan-Meier e modelos de regressão de Cox (razão de risco-RR com intervalo de confiança de 95%-CI) para todas as causas e por causas específicas de mortalidade (doença renal e cardiovascular-CVD) em sete dias, um mês, três meses, seis meses e um ano de seguimento. **Resultados:** Entre 520 indivíduos (idade mediana de 66 anos) com 52% de baixa escolaridade e 40% vivendo na área rural, a mortalidade geral após um ano de seguimento foi de 42,5%. As taxas de mortalidade foram maiores para os estágios 4 e 5 nas análises em curto ou longo prazo, com um pico ocorrendo em um mês após a admissão hospitalar para ambas as categorias de TFG (RR multivariada, 3,43; IC 95%, 1,60-7,37 para o estágio 4 e

RR multivariada, 3,89; 95% IC, 1,81-8,34 para o estágio 5). Para as causas específicas de mortalidade, verificou-se um risco significativo de morrer devido à doença renal apenas para estágio 5, com um risco máximo verificado em 1 ano (RR multivariada, 5,51; IC 95%, 120-25,25). **Conclusões:** A taxa de mortalidade de pacientes com DRC após a admissão no DE foi extremamente alta nesta população de baixa renda. As taxas de sobrevivência foram menores para aqueles com DRC mais avançada após um ano do primeiro diagnóstico. A possibilidade de determinantes socioeconômicos da saúde operarem majoritariamente na alta taxa de mortalidade observada indica a necessidade de novos estudos para melhorias em políticas de saúde regionais.

Descritores: Insuficiência renal crônica, serviços médicos de emergência, mortalidade, análise de sobrevida.

ABSTRACT

Queiroz, REB. *Prognosis of chronic kidney disease in a low-socioeconomic population attending the emergency department in a tertiary hospital, Brazil*. [Doctorate]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Background: Many studies described survival rates in chronic kidney disease (CKD), but there is insufficient data regarding mortality after Emergency Department (ED) attendances, particularly in low-income areas. Thus, we evaluated short and long-term prognosis of CKD patients after ED admissions in Fortaleza, Brazil. **Methods:** From an initial sample of 1,279 attendances in the ED of Fortaleza General Hospital between March 2012 to May 2013 for whom a Nephrology consultancy was requested, 520 patients were defined as CKD cases (estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) < 60mL / min plus one or more additional criteria of CKD) from March 2012 to May 2013. Mortality rates were compared according to three eGFR categories: class 3 (59-30 mL / min), class 4 (29-15 mL / min) and class 5 (less than 15 mL / min). Kaplan-Meier curves and Cox regression models (hazard ratio with 95% confidence interval-CI) were performed for all-cause and specific causes of mortality (kidney disease and cardiovascular-CVD) at 7-day, 1-month, 3-month, 6-month and 1-year of follow-up. **Results:** Among 520 individuals (median age 66y-old) with 52% of low education and 40% living in rural area, overall mortality after 1 year of follow-up was 42.5%. Mortality rates were higher for classes 4 and 5 in either short or long-term analyses, with a peak occurring at 1-month after hospital admission for both categories of eGFR (multivariate HR, 3.43; 95% CI, 1.60-7.37 for G4 and multivariate HR, 3.89; 95% IC, 1.81-8.34 for G5). For specific causes of mortality, a significant high risk of dying due to kidney disease was verified only for class 5, with a maximum risk verified at 1-year (multivariate HR, 5.51; 95% IC, 120-25.25). **Conclusions:** The mortality rate

of patients with CKD after an ED admission was extremely high in this low-income population. The survival rates were lower for those with more advanced CKD one year after the first diagnosis. The possibility that socio-economic determinants of health are majorly operating in the high mortality rate observed points to the need of new studies in order to improve health policy in the region.

Descriptors: Chronic Renal Insufficiency, emergency medical services, mortality, survival analysis.

1. INTRODUÇÃO

1.1 IDENTIFICAÇÃO DO PROBLEMA

A doença renal crônica (DRC) foi descrita pela primeira vez em 1827 por Richard Bright, através de estudo de casos em autópsia que evidenciaram edema, rins contraídos com aspecto granular associado à hipertrofia ventricular esquerda e hemorragias cerebrais. Esses achados foram denominados Doença de Bright (Gottschalk, 1986). Após um século, confirmou-se que eram lesões características de estágio final de uma doença insidiosa e gradual: doença renal crônica.

Em 2002, o grupo de trabalho “Kidney Disease Outcomes Quality Initiative”, constituído pela “National Kidney Foundation” americana (NKF/KDOQI), propôs uma nova definição para DRC baseada em alterações morfofuncionais do rim, fato que proporcionou a uniformização do diagnóstico e estadiamento da doença (National Kidney Foundation, 2002). A partir de então, foi possível identificar a real dimensão da DRC no mundo. Esse grupo de trabalho expandiu-se e constituiu consórcios com participação de vários países, possibilitando grupos de pesquisa robustos e com destaque para: “Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium” – CKD-PC (mortalidade e desfechos renal) e “Kidney disease: Improving Global Outcomes” – KDIGO (orientações de condutas).

Atualmente, a definição de DRC mais aceita, segundo o KDIGO, é a alteração da estrutura e/ou da função dos rins com implicação para saúde, presente por mais de três meses (KDIGO, 2013), sendo diagnosticada principalmente através da diminuição da taxa de filtração glomerular (TFGe) e/ou o aumento da taxa albumina-creatinina (Jha et al., 2013).

1.2 PANORAMA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA NO MUNDO E NO BRASIL

1.2.1 Prevalência

A DRC tem uma prevalência ascendente acarretando um problema de saúde pública em todo o mundo, devido à elevada morbimortalidade, particularmente em sua fase terminal e na população de baixa renda (Jha et al., 2013; Levey, 2012).

De acordo com dados americanos do “National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES), a taxa de prevalência estimada durante os anos de 2007 a 2012 foi de 13,6% para adultos acima de 20 anos e de 29% para população com mais de 60 anos de idade (USRD, 2016). A revisão sistemática que avaliou 26 estudos de base populacional sobre prevalência da DRC em adultos de países desenvolvidos, por sua vez, mostrou taxa mediana de prevalência de 7,2% para adultos acima de 30 anos e 23,4-35,8% na população acima de 64 anos de idade (Zhang, 2008). Esta revisão considerou definições padronizadas da “Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of the National Kidney Foundation (K/DOQI) practice guideline” como base para diagnóstico de DRC e, particularmente, teve como foco as equações baseadas no nível creatinina sérica para o cálculo da estimativa da TFG.

No Brasil, segundo dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) – o maior estudo epidemiológico brasileiro de população de base – trata-se de uma coorte multicêntrica com 15.101 participantes com idade entre 34 a 74 anos, que encontrou uma prevalência de 8,9% (Barreto et al., 2016). Enquanto os dados oficiais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para taxa de prevalência para DRC em 2013 são: 0,5% para adultos entre 18-29 anos; 1,4% entre 30-59 anos; 1,8% entre 60-64 anos; 2,0% entre 65-70 anos; 2,9% entre 71-74 anos e 3,6% para maiores de 75 anos de idade (IBGE, 2013).

As taxas de prevalência em DRC, embora sempre relatadas nos estudos,

apresentam limitações para serem comparadas entre os países, devido a variações no desenho do estudo, diferenças nas definições usadas, falta de padronização das calibrações laboratoriais e falta de conhecimento de fatores significativos como idade e comorbidade usadas (Levey, 2012). Assim, uniformizou-se o uso da taxa de pessoas sob terapia renal substitutiva (TRS) para facilitar a comparação dos dados de estudos de prevalência em DRC. A taxa de TRS mais comumente utilizada é a de hemodiálise, expressa em unidade por pacientes por milhão da população (pmp).

Nos Estados Unidos, a taxa de TRS é de 1976/pmp (USRD, 2016). Nos países europeus, varia de 900-1200/pmp (OECD, 2011). No Brasil, a taxa de TRS é de 760/pmp (552/pmp em diálise e 210/pmp em transplantes renal), menor que a relatada em outros países da América Latina, como Chile (1263/pmp) e Argentina (863/pmp) (Sesso, et al., 2016).

1.2.2 Mortalidade e sobrevida

Segundo os dados do “Global Burden of Disease” (GBD) 2013, o número total de mortes por DRC saiu da 36ª posição (taxa de mortalidade ajustada por idade 11,6 por 100 000) em 1990 para 19ª posição (taxa de mortalidade ajustada por idade 15,8 por 100 000) em 2013. Apesar disso, pacientes com DRC possuem uma alta taxa de anos vividos com incapacidade (YLD) (Naghavi et al., 2015, Vos et al., 2015; Carney, 2015)

Dados recentes americanos (NHANES) no período de 2007 a 2012 revelam uma taxa de mortalidade global em pacientes adultos com DRC de 15% (USRD, 2016).

O estudo de base populacional realizado pela “Organization for Economic Co-operation and Development” em 19 países desenvolvidos encontrou uma taxa de 9,6 – 20% (OECD, 2011). No Brasil, dados do Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2014, revelam uma taxa de mortalidade global para indivíduos com DRC de 19% por ano, mantendo-se estável nos últimos quatro anos (Sesso et al., 2016).

É importante ressaltar que em muitos estudos, a taxa de mortalidade em pacientes com DRC geralmente é calculada excluindo as mortes precoces, que ocorre antes de 90 dias do início da hemodiálise (Robinson et al., 2014; KDIGO, 2013; Coresh et al., 2014).

Embora existam vários estudos sobre a mortalidade e DRC (Coresh et al., 2014; Liyanage et al., 2015; Robinson et al., 2015; Wong et al., 2007; Collins et al., 2015), poucos avaliaram prognóstico e sobrevida em longo prazo, sendo a maioria realizados em pequenas amostras e/ou selecionados de centros de diálise (Bowling, 2015; Matos et al., 2011; Silva-Gane et al., 2012). Um dos maiores estudos é uma coorte prospectiva com veteranos que avaliou 6.538 pacientes em hemodiálise ao longo de um período de quatro anos, na qual relatou-se baixa sobrevivência e alta mortalidade entre aqueles com importante comprometimento renal [“hazard ratio” HR, 2,00; Intervalo de confiança de 95% (IC), 1,55 a 2,59] (Bowling, 2015). Uma grande coorte multicêntrica brasileira que incluiu como amostra 25 unidades de diálise, acompanhou 3.082 indivíduos por cinco anos e encontrou uma taxa de sobrevivência global de 58,2% (Matos et al., 2011).

Devido à relevância da mortalidade por DRC e à escassez de dados sobre a mortalidade após atendimento em departamento de emergência (DE), particularmente em áreas de baixa renda, decidimos por avaliar prospectivamente o prognóstico dos pacientes de baixo nível socioeconômico com DRC em curto e longo prazo após a primeira admissão hospitalar, em função da diminuição de filtração glomerular no Serviço de Emergência do Hospital Geral de Fortaleza, localizado na cidade de Fortaleza, Brasil. Ressaltando ainda que a permanência no departamento de emergência (DE) pode acarretar complicações e aumentar a morbidade e mortalidade nesses indivíduos.

2. HIPÓTESE

Os pacientes de baixo nível socioeconômico com DRC não dialítica admitidos no Departamento de Emergência do Hospital Geral de Fortaleza apresentam elevadas taxas de mortalidade em curto e longo prazo (sete dias, um mês, três meses, seis meses e um ano) e baixa taxa de sobrevida em um ano.

3. OBJETIVOS

GERAIS

Avaliar as taxas de mortalidade e sobrevida em curto e longo prazo (sete dias, um mês, três meses, seis meses e um ano) em até um ano de seguimento em pacientes de baixo nível socioeconômico com DRC não dialítica após admissão no departamento de emergência em um hospital público localizado na cidade de Fortaleza, Brasil.

ESPECÍFICOS

1. Caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes com doença renal crônica não dialítica admitidos no departamento de emergência quanto a aspectos socioeconômicos, comorbidades e acompanhamento nefrológico prévio.
2. Comparar as taxas de mortalidade (sete dias, um mês, três meses, seis meses e um ano) e a taxa de sobrevida em curto e longo prazo de acordo com o nível de comprometimentos da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de sete dias até um ano em pacientes com DRC não dialítica após da admissão no setor de emergência.

4. MÉTODOS

4.1 POPULAÇÃO E DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo prospectivo sobre doença renal crônica realizado no departamento de emergência de um hospital-escola terciário e centro de referência em nefrologia (Hospital Geral de Fortaleza-HGF) na cidade de Fortaleza (2.571 milhões de habitantes). No período do estudo, o HGF era o único hospital que oferecia serviço de terapia de substituição renal de emergência 24 horas no sistema público de saúde do Estado do Ceará (8.842 milhões de habitantes) (IBGE, 2014). Este estudo é uma ramificação e faz parte do estudo principal “Pacientes com doença renal crônica avançada não dialítica no departamento de emergências: epidemiologia, fatores de risco tradicionais e novos marcadores prognósticos”, que foi submetido aos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade de Fortaleza (UNIFOR) / Fundação Edson Queiroz e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ANEXOS 1 e 2). O projeto principal recebeu apoio financeiro do CNPq Projeto Universal 14/2012 (número do projeto: 485514/2012-5).

Em resumo, o projeto principal incluiu todos os pacientes consecutivos com idade de 18 anos ou mais admitidos no Departamento de Emergência do Hospital Geral de Fortaleza-CE no período de março de 2012 a maio de 2013, que: possuíam um primeiro exame de creatinina sérica $\geq 1,7$ mg/dL, concordaram em participar do estudo principal e assinaram o TCLE (ANEXO 3). Todos os participantes responderam a uma ficha de avaliação clínica inicial padronizada aplicada por uma equipe de entrevistadores treinados para o estudo. Além disso, foram coletados exames complementares relacionados à função renal, tais como ultrassom de rins e vias urinárias. Todos os participantes com creatinina acima de 1,7 mg/dL foram avaliados por dois nefrologistas do Serviço de Nefrologia no DE do HGF, responsáveis pela classificação inicial dos pacientes como tendo lesão renal aguda (LRA) ou doença renal crônica.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para o presente estudo, foram considerados todos os participantes com TFG_e < 60 mL / min (pelo menos duas medidas durante a internação hospitalar $\geq$ 24 horas-admissão e a última antes da alta hospitalar) avaliados pela equipe de nefrologia do Hospital. Além da TFG_e, dentre os critérios de diagnóstico da DRC (vide definição para DRC abaixo) foram considerados, para inclusão neste estudo, a presença de pelo menos um fator de risco para doença renal crônica (história familiar positiva, doença renal policística em ultrassonografia, hipertensão arterial ou diabetes mellitus) e pelo menos, um dos seguintes critérios:

1. Presença de proteinúria em pelo menos uma amostra de urina;
2. Dosagem de paratormônio sérico (iPTH) maior do que 2 vezes superior ao valor de referência na ausência de hipocalcemia;
3. Ultrassonografia evidenciando tamanho renal reduzido em menos oito centímetros para homens e sete centímetros para mulheres;
4. Casos com nefropatia obstrutiva foram considerados como DRC avançado se os pacientes tinham córtex renal desbaste (menos de 0,6 cm) e sem recuperação da função renal na alta hospitalar (TFG_e <30 mL / min) (KDIGO, 2013).

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão utilizados foram: não manutenção da TFG_e < 60 mL / min durante a internação hospitalar; tempo de permanência hospitalar menor que 24 horas; realização de hemodiálise antes da admissão hospitalar relacionada ao estudo; pacientes com lesão renal aguda (desidratação, choque ou uso de drogas nefrotóxicas) por mais 24 horas e hepatopatia crônica com possível síndrome hepatorenal.

4.4 DEFINIÇÃO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA

Consideramos as recomendações mencionadas no “Kidney Disease Improving Global Outcomes” (KDIGO) 2012 para estudos epidemiológicos, as quais consideram que o diagnóstico de DRC pode ser feito por inferência clínica e sem a necessidade de esperar 90 dias de acompanhamento médico (KDIGO, 2013).

A DRC foi definida de acordo com o KDIGO 2012, seguindo os critérios: a presença de albuminúria e a diminuição da função renal, ou seja, a taxa de filtração glomerular TFG_e < 60 mL / min durante três meses ou mais, com implicação para a saúde, independentemente do diagnóstico clínico. (KDIGO, 2013).

Calculamos a taxa de filtração glomerular (TFG_e) usando a equação de “Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration” (CKD-EPI):

$$141 \times \min\left(\frac{SCr}{k}, 1\right)^{\alpha} \times \max\left(\frac{SCr}{k}, 1\right)^{-1,209} \times 0,993^{idade} [\times 1,018 \text{ se mulher}] [\times 1,159 \text{ se negro}].$$

Onde SCr é creatinina sérica (mg/dL), k é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens, α é -0,329 para mulheres e -0,411 para homens, min é o mínimo do SCr/k ou 1, e max é o máximo do SCr/k ou 1.

A DRC é classificada em cinco categorias com base na taxa de filtração glomerular: maior que 90 mL / min (estágio 1 – normal ou alta); 60-89 mL / min (estágio 2 – levemente diminuída); 45-59 mL / min (estágio 3a – levemente à moderadamente diminuída); 30-44 mL / min (estágio 3b – moderada a gravemente diminuída); 15-29 mL / min (estágio 4 – gravemente diminuída) e menor que 15 mL / min (estágio 5 – falência renal) (KDIGO, 2013).

Em nosso estudo, reclassificamos as categorias de DRC segundo a distribuição dos casos e de acordo com a TFG_e, da seguinte maneira: leve à moderada diminuída (estágio 3: 59 – 30 mL / min), gravemente diminuída (estágio 4: 29 – 15 mL / min) e falência renal (estágio 4: < 15 mL / min).

4.5 COLETA DE DADOS

Dados socioeconômicos e comorbidades clínicas:

Todos os dados epidemiológicos foram coletados por entrevistadores treinados de acordo com um protocolo padronizado (ANEXO 4) que incluiu informações autorreportadas sobre: idade, raça, escolaridade, estado civil, endereço, história familiar de doença renal, consulta prévia com um nefrologista e dados sobre comorbidades prévias, tais como hipertensão e diabetes. Todos os dados clínicos foram validados por médico-pesquisador do estudo de forma independente.

Dados hospitalares:

1. Diagnóstico de admissão de acordo com a causa principal, seguindo a 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID 10) e Problemas Relacionados com a Saúde, publicada pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2009): doenças infecciosas (doenças infecciosas e parasitárias A00-B99, gripe e pneumonia J09-J18), doenças renais (doença do sistema geniturinário N00-N9: doenças glomerulares N00-N08, urolitíase N17-N19, uropatia obstrutiva e uropatia refluxo N13, hiperplasia prostática N40 e insuficiência renal N17-N18), doenças cardiovasculares (doenças do aparelho circulatório I00-I99: doença isquêmica do coração I20-I25, doença cerebrovascular I60-I69, doenças das artérias, arteríolas e capilares I70-I79), complicações neoplásicas do trato urinário (neoplasias envolvendo rins, bexiga e outras estruturas do trato urinário C64-C68) e outros (doenças do sistema digestivo K00-K93: colelitíase K80, pancreatite aguda, doenças do esôfago, estômago e duodeno K85) (WHO, 2009); A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi calculada segundo a fórmula da “Chronic

Kidney Disease Epidemiology Colaboration” (CKD-EPI) (Levey, et al., 2009; KDIGO, 2013);

2. Tempo de internação hospitalar calculado em dias;
3. Exames laboratoriais: ureia, creatinina, gasometria, hemograma, sódio sérico, cálcio sérico, potássio sérico, magnésio sérico, fósforo sérico, albumina sérica, urina tipo 1, sorologia para hepatites e HIV;
4. Destino após a alta hospitalar: seguimento nefrológico ambulatorial (tratamento conservador), clínica de diálise para continuar TSR (terapia de substituição renal), óbito, transferência hospitalar e evasão; Destino após a alta hospitalar com dados adicionais: re-hospitalização e transplante renal.

4.6 MORTALIDADE

O status vital dos participantes foi atualizado através da monitoração por telefone e dados do prontuário médico hospitalar durante um ano de seguimento após a alta hospitalar. Todas as informações sobre os dados de mortalidade também foram confirmadas nas declarações de óbito oficiais com a colaboração da Secretaria de Saúde Municipal de Fortaleza e Estadual do Ceará.

Foram avaliadas a mortalidade por todas as causas e por causas específicas, de acordo com a causa básica de óbito conforme a CID-10, como segue: doenças cardiovasculares (doenças do sistema circulatório I00-I99: doenças isquêmicas cardíacas I20-I25, doença cerebrovascular I60-I69, doenças das artérias, arteríolas e capilares I70-I79) e doenças renais (doença do sistema geniturinário N00-N99: doenças glomerulares N00-N08, urolitíase N17-N19, uropatia obstrutiva e de refluxo N13, hiperplasia da próstata N40, insuficiência renal N17-N18) (WHO, 2016).

4.7 ÉTICA

O protocolo de pesquisa foi inicialmente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Fortaleza (CEP-UNIFOR) / Fundação Edson Queiroz (CAAE: 01873612.4.0000.5052) com parecer número 151.680 (ANEXO 1) e sob o registro CEP-FMUSP 113/15 (ANEXO 2).

O termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 3) foi obtido de todos os participantes potenciais com DRC na admissão hospitalar e que concordaram em participar do estudo. Cada indivíduo assinou e recebeu uma cópia do termo de consentimento.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características basais foram comparadas de acordo as categorias da taxa de filtração glomerular estágio 3 (3-3a – levemente à moderada diminuída e 3-3b – moderada a gravemente diminuída); estágio 4 (gravemente diminuída) e estágio 5 (falência renal). As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste Qui-quadrado ou exato de Fisher comparando entre as categorias de TFGe (Estágio 3, 4 e 5) e apresentadas em frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste Kruskal-Wallis (devido à distribuição não paramétrica das variáveis) e apresentadas como mediana ou intervalo interquartil (IQR).

Foram realizadas análises de sobrevida adicionais para avaliar a associação entre mortalidade por todas as causas, por doença cardiovascular e por doença renal, de acordo com as categorias de TFGe (estágios 3 – referência, estágios 4 e 5) nos períodos de: sete dias, um mês, três meses, seis meses e um ano durante o acompanhamento, usando as curvas de Kaplan – Meyer (Kaplan, 1958) e os modelos de riscos proporcionais de sobrevivência de Cox (Cox, 1972) que são apresentados em razões de risco (RR,

em inglês hazard ratio, HR) brutas, ajustadas para idade e sexo e com ajuste por outros possíveis fatores de confusão, como nível educacional, raça e diagnóstico de admissão em modelos multivariados (Kleinbaum et al., 1995; Colosimo, 2006; Carvalho et al., 2011).

Para todas as análises, P-valores menores que 0,05 também foram considerados significativos. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o “software” estatístico SPSS versão 24.0 (SPSS versão 24.0, IBM, Chicago, EUA) e “software” R.

5. RESULTADOS

5.1 CASUÍSTICA

No período do estudo, 1.279 pacientes com creatinina $\geq 1,7$ mg/dL foram avaliados pelo serviço de nefrologia no departamento de emergência entre março de 2012 a maio de 2013. Destes, 199 participantes tiveram uma TFG_e > 60 mL / min e não eram elegíveis para serem incluídos no presente estudo. O mesmo ocorreu com: cinco pacientes com tempo de permanência hospitalar menor que 24 horas; 19 que receberam terapia de substituição renal antes da admissão hospitalar; 472 diagnosticados com lesão renal aguda, 63 que apresentavam doença hepática crônica com possível síndrome hepatorenal; e um paciente que se recusou a participar do estudo. Dessa forma, 520 participantes eram elegíveis para participar e foram incluídos neste subestudo (Figura 1).

FIGURA 1
Casuística dos pacientes avaliados pelo serviço de nefrologia
no Departamento de Emergência do Hospital Geral de Fortaleza
no período de março de 2012 a maio de 2013

5.2 CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS E CLÍNICAS

Dentre os 520 pacientes seguidos neste estudo, 324 (62,3%) eram do sexo masculino e a mediana de idade foi 66 anos. Quase um quarto dos pacientes, ou 121

(23,3%), não tinha educação formal, 306 (58,8%) reportaram-se como sendo da cor branca e 297 (57,1%) eram casados. Quase metade dos pacientes, ou 208 (40%), residiam na área rural. Em relação aos principais fatores de risco para DRC, 395 (76%) tinham diagnóstico prévio de hipertensão e 258 (49,6%) tinham diabetes mellitus (Tabela 1).

5.3 DADOS DA ADMISSÃO HOSPITALAR

A mediana da TFG_e na admissão no DE, usando a equação CKD-EPI, foi de 9,08 (IQR 5,22-14,74) mL / min. A distribuição das categorias da DRC estágio 3 (leve a moderadamente diminuída), estágio 4 (gravemente diminuída) e estágio 5 (falência renal) foi de 16,7%, 34,4% e 48,8%, respectivamente. Quase 20 % da amostra, ou 97 (18,7%), apresentaram-se com nefropatia obstrutiva (39 neoplasias, 29 de cálculo urinário, 22 de hiperplasia prostática e sete doenças próprias da bexiga).

Verificou-se que a categoria TFG_e gravemente diminuída (estágio 4) era nove anos mais velha do que aquelas categorizadas como falência renal (estágio 5) (69 anos *vs.* 60 anos, $p < 0,001$). O tempo médio de permanência hospitalar foi de 11 dias (IQR 7-20 dias) e, quando comparado entre categorias de TFG_e, mostrou-se inversamente proporcional: estágio 3 (mediana: 15; IQR: 9-28 dias) *vs.* estágio 4 (mediana: 12; IQR: 7-19 dias) *vs.* estágio 5 (mediana: 11; IQR: 6-18 dias), $p < 0,001$. Os indivíduos classificados como tendo falência renal (categoria 5) apresentaram uma associação estatisticamente significativa com o diagnóstico de admissão por doença renal, em comparação com as categorias 4 e 3 [167 (65,7) *vs.* 83 (46,6) *vs.* 28 (32,2), $p < 0,001$, respectivamente (Tabela 1).

Outras características socioeconômicas e clínicas não diferiram entre os subgrupos de TFG_e (Tabela 1).

TABELA 1

Características basais da amostra de 520 participantes com doença renal crônica admitidos no Departamento de Emergência no Hospital Geral de Fortaleza período de março de 2012 a maio de 2013

	Taxa de filtração glomerular por categorias*			P valor
	Leve – moderadamente diminuída n = 87 (16,7%)	Severamente diminuída n = 179 (34,4%)	Falência Renal n = 254 (48,8%)	
Características socioeconômicas				
Mediana de idade (anos) (IQR)	67 (53-78)	69 (58-79)	60 (48-73)	<0,01
Sexo, n (%)				
Masculino	65 (74,7)	106 (59,2)	153 (60,2)	0,03
Feminino	22 (25,3)	73 (40,8)	101 (39,8)	
Raça, n (%)				
Branco	55 (68,8)	93 (54,1)	158 (64,7)	0,31
Mulato	21(26,3)	65 (37,8)	60 (24,6)	
Preto	0 (0,0)	6 (3,5)	6 (2,4)	
Indígena	4 (5,0)	8 (4,6)	20 (8,2)	
Anos de Educação, n (%)				
Analfabeto	17 (19,5)	48 (26,8)	56 (22,0)	0,31
1-4	26 (29,9)	56 (31,3)	67 (26,4)	
≥ 5	44 (50,6)	75 (41,9)	131 (51,6)	
Local de Residência, n (%)				
Zona Urbana	53 (60,9)	113 (63,1)	146 (57,5)	0,49
Zona Rural	34 (39,1)	66 (36,9)	108 (42,5)	
Estado Civil, n (%)				
Casado	58 (69,0)	90 (52,9)	149 (60,3)	0,07
Viúvo	8 (9,5)	37 (21,8)	30 (12,1)	
Solteiro	15 (17,8)	35 (20,6)	55 (22,3)	
Divorciado	3 (3,6)	8 (4,7)	13 (5,3)	
Características Clínicas				
Hipertensão, n (%)	68 (78,2)	138 (77,0)	189 (74,4)	0,64
Diabetes, n (%)	41 (47,1)	101 (56,4)	116 (45,6)	0,06

TABELA 1 (Continuação)

	Taxa de filtração glomerular por categorias*			P valor
	Leve – moderadamente diminuída n = 87 (16,7%)	Severamente diminuída n = 179 (34,4%)	Falência Renal n = 254 (48,8%)	
Características socioeconômicas				
Características Hospitalares				
Dias de hospitalização, (IQR)	15 (9-28)	12 (7-19)	11 (6-18)	<0,001
Diagnostico de admissão, n (%)				
Doença Infecciosa	25 (28,7)	47 (26,2)	36 (14,2)	<0,001
Doenças Renais	28 (32,2)	83 (46,4)	167 (65,7)	
Doença Cardiovascular	11 (12,6)	23 (12,8)	18 (7,1)	
Complicações Neoplásicas no trato urinário	6 (6,9)	4 (2,2)	11 (4,3)	
Outras causas	17 (19,5)	22 (12,3)	22 (8,7)	

Algumas proporções podem não totalizar 100% devido a arredondamento ou valores faltantes (no máximo 15%).
As variáveis contínuas são demonstradas na mediana (intervalo interquartil-IQR).

Os valores de P foram obtidos a partir de Qui-quadrado para variáveis categóricas e Kruskal-Wallis para variáveis contínuas.

* Taxa de filtração glomerular: Leve a moderada diminuída (59-30 mL / min), gravemente diminuída (29-15 mL / min) e falência renal (<15 mL / min).

**O diagnóstico de admissão no DE foi classificado de acordo com a CID-10 como segue: infecciosa (certas doenças infecciosas e parasitárias A00-B99, influenza e pneumonia J09-J18); Doenças cardiovasculares (doenças do sistema circulatório I00-I99: doenças isquêmicas do coração I20-I25, doenças cerebrovasculares I60-I69, doenças das artérias, arteríolas e capilares I70-I79); Doenças renais (doença do sistema geniturinário N00-N99: doenças glomerulares N00-N08, urolitíase N17-N19, uropatia obstrutiva e de refluxo N13, hiperplasia da próstata N40, insuficiência renal N17-N18); Complicações neoplásica do trato urinário (C64-C68: neoplasias envolvendo rim, bexiga ou outras estruturas do trato urinário) e outras causas: todas do sistema digestivo K00-K93: colelitíase K80, pancreatite aguda, doenças do esôfago, estômago e duodeno K85.

5.4 DESFECHOS

5.4.1 Desfechos não fatais: Terapia de reposição renal vs. Tratamento conservador

Embora a maioria dos pacientes apresentasse DRC avançada (34,4% gravemente diminuída-estágio 4 e 48,8% de falência renal-estágio 5), na admissão na DE, 83,5% não sabiam se tinham doença renal prévia, nenhum paciente estava usando fósforo, aglutinantes, reposição de vitamina D ou agentes estimuladores da eritropoiese e nenhum tinha acesso venoso para diálise pré-admissão hospitalar (estudo).

Foram submetidos à hemodiálise 355 pacientes (68,2%) – a maioria após um dia de internação – e o número médio foi de cinco sessões/paciente (IQR 3-7) durante o período de internação hospitalar por DRC não dialítica, independentemente da categoria de TFG_e. Destaca-se que 22 (4,2%) participantes tiveram indicação de hemodiálise, porém evoluíram a óbito antes de realizar o procedimento. Os demais participantes (143) foram inicialmente tratados de maneira conservadora em relação à DRC, tais como hidratação se necessária e tolerável, prescrição diurética de alça e outros agentes quelantes como o poliestirenosulfonato de cálcio quando necessários.

Dos 520 participantes, 114 (21,9%) morreram durante a hospitalização, 104 (20%) foram transferidos para outros hospitais e 12 (2,3%) se recusaram a permanecer no hospital por mais de 48 horas. Dentre os outros 290 (55,7%) indivíduos que receberam alta após tratamento hospitalar de urgência em relação à DRC (primeiro diagnóstico): 100 (34,5%) pacientes foram encaminhados para um nefrologista para tratamento conservador e 190 (65,5%) foram encaminhados para continuar o tratamento dialítico iniciado durante a internação.

Um ano após a primeira internação hospitalar, 273/520 (52,5%) pacientes foram re-hospitalizados e 28/520 (5,3%) realizaram transplante renal.

5.4.2 Desfechos fatais: Mortalidade e sobrevida em curto e longo prazo

No total, ocorreram 221 óbitos (42,5%) em um ano. A taxa de sobrevivência global em um ano foi de 57,5% (sobrevida média: 203; IC 95%, 188-219 dias). Na análise bruta, a sobrevida de acordo com a mortalidade por todas as causas em um ano demonstrou que os pacientes no estágio 4 (TFGe gravemente diminuída) apresentaram uma sobrevida menor (em dias) em comparação aos estágios 3 (TFGe leve a moderadamente diminuída) e estágio 5 (falência renal): 48,6% vs. 66,7% e 60,6%, p-log Rank = 0,005 (Figura 2).

FIGURA 2

Curva de Kaplan-Meier de sobrevida em um ano devido à morte por todas as causas dos 520 participantes com doença renal crônica avaliados pelo serviço de nefrologia no Departamento de Emergência do Hospital Geral de Fortaleza no período de março de 2012 a maio de 2013

TFG estimada	Amostra de acordo com mortalidade por todas as causas			Tempo médio de sobrevida		
	Número total de indivíduos sob risco	Número de óbitos	Número de casos censurados	Dias de sobrevida	IC 95%	
					Inferior	Superior
Estágio 3	87	29	58	233	196	270
Estágio 4	179	92	87	173	147	200
Estágio 5	254	100	154	214	192	237
Total	520	221	299	203	188	219

Na análise de sobrevivência bruta para mortalidade por doença renal em um ano, também observamos que os pacientes do estágio 4 (TFGe gravemente diminuída) apresentaram uma tendência de sobrevivência menor em comparação às categorias

estágio 3 (leve a moderadamente diminuída) e estágio 5 (falência renal); com 89,9% vs. 97,7% e 91,3%; p-log Rank = 0,06 (Figura 3). A sobrevida em relação à causa de morte CVD foi de 90,8% para o estágio 3 vs. 86,6% para o estágio 4 e 92,1% para o estágio 5; p-log Rank = 0,08 (Figura 4).

FIGURA 3

Curva de Kaplan-Meier de sobrevida em um ano por causa renal de morte dos 520 participantes com doença renal crônica avaliados pelo serviço de nefrologia no Departamento de Emergência do Hospital Geral de Fortaleza no período de março de 2012 a maio de 2013

TFG estimada	Amostra de acordo com mortalidade por causa renal			Tempo médio de sobrevida		
	Número total de indivíduos sob risco	Número de óbitos	Número de casos censurados	Dias de sobrevida	IC 95%	
					Inferior	Superior
Estágio 3	87	2	85	354	338	369
Estágio 4	179	18	161	317	295	338
Estágio 5	254	22	232	325	309	341
Total	520	42	478	327	316	338

FIGURA 4

Curva de Kaplan-Meier de sobrevida em um ano por causa cardiovascular de morte dos 520 participantes com doença renal crônica avaliados pelo serviço de nefrologia no Departamento de Emergência do Hospital Geral de Fortaleza no período de março de 2012 a maio de 2013

TFG estimada	Amostra de acordo com mortalidade por DCV			Tempo médio de sobrevida		
	Número total de indivíduos sob risco	Número de óbitos	Número de casos censurados	Dias de sobrevida	IC 95%	
					Inferior	Superior
Estágio 3	87	8	79	320	291	349
Estágio 4	179	24	155	299	274	324
Estágio 5	254	20	234	326	310	343
Total	520	52	468	316	304	329

As tabelas 2 e 3 mostram as razões de risco (RR) = “hazard ratio” (HR) por todas as causas e de acordo com as principais causas de morte (doença renal e por doença cardiovascular), nos modelos sem ajuste, ajustados por idade e sexo e nos modelos multivariados ajustados adicionalmente por escolaridade e diagnóstico de admissão.

Todos as razões de morte foram calculadas por categoria de TFGe nos seguintes períodos: sete dias, um mês, três meses, seis meses e um ano.

TABELA 2

Razões de risco (RR) (“Hazard Ratio” – HR) cumulativas com respectivos intervalos de confiança de 95% para mortalidade por todas as causas de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada em 520 participantes com doença renal crônica no Departamento de Emergência do Hospital Geral de Fortaleza, Ceará, 2012-2013

Mortalidade por todas as causas		Categorias de Taxa de Filtração Glomerular estimada*		
		Leve a moderadamente diminuída (Estágio 3)	Gravemente diminuída (Estágio 4)	Falência renal (Estágio 5)
		Razão de riscos (IC 95%)	Razão de riscos (IC 95%)	Razão de riscos (IC 95%)
7 dias	Bruta	Referência (1,0)	2,83 (0,83-9,64)	2,73 (0,82-9,09)
	Ajustada por sexo e idade	Referência (1,0)	2,42 (0,70-8,31)	3,75 (1,12-12,53)
	Ajuste multivariado	Referência (1,0)	1,89 (0,51-6,98)	3,74 (1,06-13,23)
1 mês	Bruta	Referência (1,0)	4,61 (2,22-9,60)	2,95 (1,41-6,16)
	Ajustada por sexo e idade	Referência (1,0)	4,07 (1,95-8,49)	3,82 (1,82-8,00)
	Ajuste multivariado	Referência (1,0)	3,43 (1,60-7,37)	3,89 (1,81-8,34)
3 meses	Bruta	Referência (1,0)	2,03 (1,27-3,26)	1,44 (0,90-2,30)
	Ajustada por sexo e idade	Referência (1,0)	1,81 (1,12-2,91)	1,92 (1,19-3,08)
	Ajuste multivariado	Referência (1,0)	1,61 (0,97-2,67)	2,08 (1,26-3,44)
6 meses	Bruta	Referência (1,0)	2,03 (1,29-3,18)	1,44 (0,92-2,25)
	Ajustada por sexo e idade	Referência (1,0)	1,80 (1,13-2,82)	1,90 (1,20-2,99)
	Ajuste multivariado	Referência (1,0)	1,66 (1,02-2,68)	2,01 (1,24-3,26)
1 ano	Bruta	Referência (1,0)	1,80 (1,19-2,73)	1,25 (0,83-1,89)
	Ajustada por sexo e idade	Referência (1,0)	1,61 (1,06-2,45)	1,65 (1,09-2,52)
	Ajuste multivariado	Referência (1,0)	1,51 (0,96-2,36)	1,80 (1,15-2,83)

* Categorias da Taxa de filtração glomerular estimada: leve a moderadamente diminuída (59-30 mL / min), gravemente diminuída (29-15 mL / min) e falência renal (< 15 mL / min).

** “Hazard ratio” com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados por regressão proporcional de Cox. Os modelos multivariados incluíram idade, sexo, nível educacional, raça e diagnóstico clínico na admissão hospitalar.

TABELA 3

Razões de risco (RR) (“Hazard Ratio” – HR) cumulativas com respectivos intervalos de confiança de 95% para mortalidade por causa renal e causa cardiovascular, de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada em 520 participantes com doença renal crônica no Departamento de Emergência do Hospital Geral de Fortaleza, Ceará, 2012-2013

Mortalidade por causa renal e cardiovascular		Categorias de Taxa de Filtração Glomerular estimada*		
		Leve a moderadamente diminuída (Estágio 3)	Gravemente diminuída (Estágio 4)	Falência renal (Estágio 5)
		Razão de riscos (IC 95%)	Razão de riscos (IC 95%)	Razão de riscos (IC 95%)
Renal				
7 dias	Bruta	Referência (1,0)	2,48 (0,30-21,22)	1,06 (0,11-10,22)
	Ajustada por sexo e idade	Referência (1,0)	2,11 (0,24-18,42)	1,50 (0,15-14,51)
	Ajuste multivariado	Referência (1,0)	3,22 (0,24-42,40)	1,89 (0,15-23,18)
1 mês	Bruta	Referência (1,0)	8,15 (1,08-61,71)	0,86 (0,57-1,30)
	Ajustada por sexo e idade	Referência (1,0)	7,62 (1,00-57,92)	8,34 (1,10-63,18)
	Ajuste multivariado	Referência (1,0)	5,16 (0,63-42,45)	6,8 (0,86-53,85)
3 meses	Bruta	Referência (1,0)	4,46 (1,02-19,41)	3,51 (0,82-15,06)
	Ajustada por sexo e idade	Referência (1,0)	4,18 (0,96-18,26)	5,14 (1,19-22,21)
	Ajuste multivariado	Referência (1,0)	3,01 (0,62-14,47)	4,38 (0,95-20,11)
6 meses	Bruta	Referência (1,0)	5,01 (1,16-21,61)	3,85 (0,90-16,41)
	Ajustada por sexo e idade	Referência (1,0)	4,60 (1,06-19,88)	5,61 (1,31-24,12)
	Ajuste multivariado	Referência (1,0)	3,67 (0,77-17,46)	5,25 (1,14-24,15)
1 ano	Bruta	Referência (1,0)	5,00 (1,16-21,58)	4,02 (0,95-17,11)
	Ajustada por sexo e idade	Referência (1,0)	4,60 (1,06-19,88)	5,92 (1,38-25,38)
	Ajuste multivariado	Referência (1,0)	3,64 (0,77-17,24)	5,51 (1,20-25,25)
Cardiovascular				
7 dias	Bruta	Referência (1,0)	1,50 (0,16-14,46)	1,50 (0,16-14,46)
	Ajustada por sexo e idade	Referência (1,0)	1,19 (0,12-11,77)	1,19 (0,12-11,77)
	Ajuste multivariado	Referência (1,0)	0,78 (0,06-9,75)	0,78 (0,06-9,75)
1 mês	Bruta	Referência (1,0)	3,00 (0,88-10,33)	1,61 (0,46-5,64)
	Ajustada por sexo e idade	Referência (1,0)	2,33 (0,67-8,1)	1,80 (0,50-6,36)
	Ajuste multivariado	Referência (1,0)	1,71 (0,46-6,36)	2,11 (0,57-7,85)

TABELA 3 (Continuação)

3 meses	Bruta	Referência (1,0)	1,39 (0,61-3,2)	0,83 (0,36-1,91)
	Ajustada por sexo e idade	Referência (1,0)	1,17 (0,51-2,69)	1,00 (0,43-2,34)
	Ajuste multivariado	Referência (1,0)	0,74 (0,30-1,83)	1,07 (0,44-2,60)
6 meses	Bruta	Referência (1,0)	1,53 (0,68-3,45)	0,87 (0,38-2,00)
	Ajustada por sexo e idade	Referência (1,0)	1,30 (0,57-2,95)	1,03 (0,44-2,38)
	Ajuste multivariado	Referência (1,0)	0,86 (0,36-2,08)	1,04 (0,44-2,50)
1 ano	Bruta	Referência (1,0)	1,73 (0,77-3,84)	0,91 (0,40-2,06)
	Ajustada por sexo e idade	Referência (1,0)	1,49 (0,67-3,29)	1,11 (0,48-2,56)
	Ajuste multivariado	Referência (1,0)	0,98 (0,41-2,33)	1,19 (0,47-2,66)

* *Categorias da Taxa de filtração glomerular estimada: leve a moderadamente diminuída (59-30 mL / min), gravemente diminuída (29-15 mL / min) e falência renal (< 15 mL / min).*

** *Hazard ratio com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados por regressão proporcional de Cox. Os modelos multivariados incluíram idade, sexo, nível educacional, raça e diagnóstico clínico na admissão hospitalar.*

No geral, os riscos de mortalidade por todas as causas foram estatisticamente significativos para as categorias TFGe gravemente diminuída (estágio 4) e falência renal (estágio 5) comparativamente à categoria leve-moderada diminuição da TFGe (estágio 3) (Tabela 2). Entretanto, os maiores riscos de mortalidade por todas as causas nos modelos multivariados foram verificados para aqueles com falência renal (estágio 5) ao longo de todos os períodos: em sete dias (RR multivariada, 3,74; IC a 95%, 1,06-13,23); 1 mês (RR multivariada, 3,89; IC a 95%, 1,81-8,34); 3 meses (RR multivariada, 2,08; IC a 95%, 1,26-3,44); seis meses (RR multivariada, 2,01; IC a 95%, 1,24-3,26) e um ano (RR multivariada, 1,80; IC a 95%, 1,15-2,83) nos pacientes com DRC não dialítica no DE do Hospital Geral de Fortaleza (2012-13).

Em relação à mortalidade relacionada à doença renal, os maiores riscos foram observados somente para aqueles pacientes no estágio 5 (insuficiência renal) aos seis meses (RR multivariada, 5,25; IC a 95%, 1,14-24,15) e em um ano (RR multivariada, 5,51; IC a 95%, 1,20-25,25) em relação ao estágio 3 (categoria de referência). A categoria 4 não apresentou razões de risco significativas para mortalidade por doença renal (Tabela 3).

Nas análises de regressão de acordo com a mortalidade por causa cardiovascular, não encontramos resultados estatisticamente significativos para os estágios 4 e 5 comparativamente ao estágio 3 durante o seguimento (Tabela 3).

6. DISCUSSÃO

6.1 PRINCIPAIS ACHADOS DO ESTUDO

A crescente prevalência de doença renal crônica (DRC) no mundo acarreta uma grande sobrecarga de morbimortalidade em termos de saúde pública, particularmente em países de baixa renda. Nesta análise prospectiva realizada no DE do Hospital Geral de Fortaleza em 520 pacientes com baixo nível socioeconômico, encontramos uma alta frequência de DRC avançada (34,4% de gravemente diminuída e 48,8% de falência renal), sem conhecimento prévio da condição em mais de 80% da amostra, com altas taxas de mortalidade de aproximadamente 40% em um ano. Surpreendentemente, os indivíduos com falência renal (estágio 5) foram sete anos mais jovens do que os classificados na categoria de TFGe gravemente diminuída (estágio 4), o que pode ter contribuído, a princípio, com a pior taxa bruta de sobrevivência para a categoria. No entanto, após ajuste multivariado que incluiu idade, sexo, escolaridade, raça e diagnóstico de admissão, o risco de mortalidade por todas as causas e doença renal foi maior para o grupo de falência renal (estágio 5), o que reafirma um pior prognóstico para aqueles na fase terminal da doença renal. No geral, o pior risco de morte foi de quase quatro vezes em 30 dias para aqueles com falência renal comparativamente ao grupo com TFGe leve-moderadamente diminuída. Quando avaliamos a mortalidade específica de acordo com a doença renal, esse risco foi ainda maior, em torno de quase seis vezes em um ano para aqueles novamente com falência renal.

A despeito dessas nuances em relação ao risco de morte de acordo com a TFG estimada, chama atenção em nossa amostra as altas taxas de mortalidade geral em curto prazo e, principalmente em até um ano, que excedem em muito as relatadas por outros países desenvolvidos – em torno de 20-30% em até um ano (Robinson et al., 2014; Silva-Gane et, 2012; Chandna et al., 2016; Astor et a.,2011), e mesmo em

relação às estatísticas prévias brasileiras (Brazil, Brazilian Institute of Geography and Statistics – IBGE, 2013).

Poucos estudos, entretanto, reportam dados de sobrevida em populações com DRC, em longo prazo. A maioria advém de amostras selecionadas de centros especializados de diálise em países desenvolvidos (Robinson et al., 2014; Silva-Gane et al., 2012; Chandna et al., 2016; Asdtor et al., 2011; Matos et al., 2011).

Os dados do DOPPS – “Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study”, uma coorte prospectiva realizada pelo “Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium” (CKD-PC) (Robinson, 2014), que fez o seguimento de 86.886 participantes com DRC até a mediana de 1,2 anos, relata taxas brutas de mortalidade mais altas no período de diálise precoce (120 dias) em todos os países (33,5 – 17,0 óbitos por 100 pacientes-ano). As taxas de mortalidade no período intermediário (121-365 dias) foram semelhantes às do período tardio (> 365 dias) (21,8 – 5,3 óbitos por 100 pacientes-ano) (Robinson et al., 2014).

Com 13 coortes e 21.688 participantes selecionados com DRC, a metanálise colaborativa, realizada por “Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium” (CKD-PC), incluiu seis estudos randomizados controlados, quatro estudos observacionais de pacientes referidos e quatro estudos de participantes identificados por testes laboratoriais. Ela relevou que quatro dos oito estudos tiveram uma RR significativamente maior para uma TFG_e de 30-44 mL / min em comparação com 45-74 mL / min e sete dos oito estudos tiveram uma RR significativamente elevada para uma TFG_e de 15-29 mL / min em comparação com 45-74 mL / min. Houve heterogeneidade significativa entre os estudos nas estimativas de FC ($I^2 = 82,7\%$, $p < 0,001$) (Astor et al., 2011).

Uma metanálise que incluiu 1,7 milhão de participantes de 35 coortes do “Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium” (CKD-PC) reportou 12.344 indivíduos com DRC avançada e 223.944 óbitos. O risco de mortalidade por todas as causas durante os 10 anos de seguimento foi de 32% (IC95%, 31-33%) dentre aqueles com TFG_e estável,

enquanto que o RR foi de 50% (95% IC, 47% -52%) para uma variação na TFG de -30%, 60% (95% IC, 56% -63%) para uma mudança de -40% e 77% (CI, 71% -82%) para uma variação de -57% (Chandna, 2016).

Em um estudo retrospectivo com pacientes incidentes em hemodiálise (após 90 dias), em 25 centros de diálise de sete estados brasileiros, durante cinco anos de seguimento, a taxa global de sobrevivência em cinco anos foi de 58,2% (Matos et al., 2011).

Algumas explicações para estas taxas de mortalidade extremamente elevadas em nossa amostra são a falta de assistência médica e o conhecimento sobre fatores de risco associados à doença renal e suas complicações, incluindo o risco de ter a diálise como primeiro tratamento, condição frequente observada nesta amostra admitida em DE de um hospital público geral, com uma população de baixa renda da região Nordeste do Brasil.

6.2 FORÇAS DO ESTUDO

Do nosso melhor conhecimento, esta é a primeira coorte prospectiva, que avaliou a sobrevivência a curto e a longo prazo em pacientes com DRC não dialítica no departamento de emergência, realizada num país em desenvolvimento e junto a uma população com baixo nível socioeconómico. Sendo ainda, demonstrado elevadas taxas de mortalidade em curto e longo prazo e baixas taxas de sobrevida quando comparadas com os dados de pacientes em clínica de diálise em até um ano de seguimento.

Outro ponto forte do estudo foi o fato de, no período do estudo, o HGF ser o único hospital que oferecia serviço de terapia de substituição renal de emergência vinte quatro horas, no sistema público de saúde do Estado do Ceará (8.842 milhões de habitantes) (IBGE, 2014), possibilitando uma boa amostra de pacientes.

6.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma limitação do estudo foi que a maioria dos pacientes não tinha nenhuma dosagem prévia de creatinina sérica. Dessa forma, seguimos a definição descrita nos métodos, sendo possível que alguns pacientes tenham atingido um TFG_e maior que 60 mL / min após a alta hospitalar. Entretanto, como tivemos acesso a informações hospitalares e dos centros de diálise do Estado, pudemos confirmar uma grande parcela que continuou precisando de tratamento dialítico após a alta hospitalar no HGF.

Devido à elevada mortalidade precoce e ao pequeno número de sobreviventes após 90 dias da admissão (51 sobreviventes após o período), não foi possível realizar uma análise de sobrevida por mortalidade específica nesta subamostra.

7. CONCLUSÃO

Nesta coorte prospectiva realizada no único hospital público em Fortaleza-CE, que oferecia atendimento nefrológico de emergência a uma população estimada de 6 milhões de pessoas, a taxa de mortalidade foi extremamente alta na população de baixo nível socioeconômico, pacientes com DRC não dialítica após a admissão no DE. Mais da metade dos participantes portavam DRC avançada (classes 4 e 5), a maioria deles não teve acesso prévio a um nefrologista e nenhum estava em uso de qualquer medicação para tratar as complicações relacionadas com a DRC. A alta taxa de mortalidade observada indica a necessidade de novos estudos para esclarecer quais os determinantes socioeconômicos em saúde estão relacionados ao aumento da mortalidade nestes pacientes com DRC e que assim contribuam para o avanço de políticas de saúde regionais.

8. PERSPECTIVAS

1. Análise de marcadores prognósticos nas amostras de soro e urina que estão armazenadas.
2. Continuidade do seguimento dos sobreviventes por até cinco anos.
3. Apresentar dados do estudo à Secretária de Saúde do Estado do Ceará, na esperança de sensibilizar a gestão para mudanças na linha de cuidado dos pacientes com DRC.

9. ANEXOS

ANEXO 1

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital Geral de Fortaleza/SUS

PROJETO DE PESQUISA

Título: PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA AVANÇADA NÃO DIALÍTICA NO DEPARTAMENTO DE EMERGÊNCIA: EPIDEMIOLOGIA, FATORES DE RISCO TRADICIONAIS E NOVOS MARCADORES PROGNÓSTICOS

Área Temática:

Pesquisador: Alexandre Braga Liborio

Versão: 3

Instituição: Universidade de Fortaleza (UNIFOR)/
Fundação Edson Queiroz

CAAE: 01873612.4.0000.5052

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 75713

Data da Relatoria: 09/08/2012

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa se propõe a caracterizar pacientes com Insuficiência Renal Crônica - IRC, avançada, em emergências de duas unidade de referência na cidade de Fortaleza, Ce., avaliando fatores prognósticos, marcadores inflamatórios e disfunção endotelial.

A doença renal crônica (DRC), segundo a National Kidney Foundation é definida baseada em três componentes: (1) componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal); (2) componente funcional baseado na Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e (3) componente temporal (1). Essas alterações devem estar presentes há pelo menos três meses. Embora estudos americanos tenham encontrado que até 13% da população global apresentam DRC em estágios de 1 a 4(5) não dialítica e portanto subestimada. Admite-se que, para cada paciente em Terapia Renal Substitutiva (TRS), existam de vinte a trinta outros pacientes com DRC em seus diferentes estágios (4). No Brasil pela falta de dados estatísticos objetivos estimase que 1,5 -2,3 milhões de brasileiros encontra-se com DRC não dialítica. Embora muitos trabalhos estejam sendo realizados no sentido de se identificar DRC, os estudos de base populacional são escassos e muitas das prevalências são estimadas indiretamente (3). No Brasil foram realizados poucos trabalhos um deles encontrou prevalência de 9,6% de pacientes com DRC em estágio 3 a 5(3). Em outro estudo realizado por Passos et al (8) encontrou se uma prevalência 5,29% em pessoas acima de 60 anos do sexo feminino e 8,19% do sexo masculino. Os fatores de risco maiores ou clássicos para DRC são: hipertensão arterial, diabetes mellitus e história familiar de DRC.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Caracterizar pacientes com IRC avançada na emergência, avaliando fatores prognósticos, marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial.

Objetivo Secundário:

Avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com DRC avançada admitidos na emergência, quanto à comorbidades, aspectos socioeconômicos, acompanhamento nefrológico prévio; Avaliar a mortalidade dos pacientes com DRC avançada admitidos na emergência;

Avaliar características clínicas dos pacientes com DRC avançada admitidos na emergência;

Correlacionar marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial (ADMA) como preditores de mortalidade intrahospitalar e aos 30 dias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador responsável afirma haver risco mínimo em participar da pesquisa, pois o paciente apenas cederá uma pequena alíquota para realização de exames laboratoriais. não haverá nenhum tipo de procedimento intervencionista.

Os benefícios da pesquisa estão direcionados aos participantes no momento em que novas propostas de abordagem clínica e de saúde coletiva poderão resultar do estudo após a compreensão dos fatores de risco associados à mortalidade nessa população.

UNIVERSIDADE DE
FORTALEZA (UNIFOR)/
FUNDAÇÃO EDSON QUEIROZ

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA AVANÇADA NÃO DIALÍTICA NO DEPARTAMENTO DE EMERGÊNCIA: EPIDEMIOLOGIA, FATORES DE RISCO TRADICIONAIS E NOVOS MARCADORES PROGNÓSTICOS

Pesquisador: Alexandre Braga Liborio

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 01873612.4.0000.5052

Instituição Proponente: Universidade de Fortaleza (UNIFOR)/ Fundação Edson Queiroz

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 151.680

Data da Relatoria: 12/11/2012

Apresentação do Projeto:

A doença renal crônica (DRC), segundo a National Kidney Foundation é definida baseada em três componentes: (1) componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal); (2) componente funcional baseado na Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e (3) componente temporal (1). Com base nessa definição, seria portador de DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresente TFG 60 mL/min/1,73m² ou TFG > 60 mL/min/1,73m² associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (por exemplo, proteinúria). Essas alterações devem estar presentes há pelo menos três meses. (1)Estudos americanos encontraram que 13% da população global apresentam DRC estágios de 1 a 4(5).

Admite-se que, para cada paciente em Terapia Renal Substitutiva (TRS), existam de vinte a trinta outros pacientes com DRC em seus diferentes estágios (4). No Brasil pela falta de dados estatísticos objetivos estima-se que 1,5 -2,3 milhões de brasileiros encontra-se com DRC não dialítica.

(6).Embora muitos trabalhos estejam sendo realizados no sentido de se identificar DRC, os estudos de base populacional são escassos e muitas das prevalências são estimadas indiretamente (3). No Brasil foram realizados poucos trabalhos um deles encontrou prevalência de 9,6% de pacientes com DRC em estagio 3 a 5(3). Em outro estudo realizado por Passos et al (8) encontrou se uma prevalência 5,29% em pessoas acima de

60 anos do sexo feminino e 8,19% do sexo masculino.Os fatores de risco maiores ou clássicos

Endereço: Av. Washington Soares 1321Bloco da Reitoria

Bairro: sala da VRPPG - Edson Queiroz

CEP: 60.811-905

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3477-3122

Fax: (85)3477-3056

E-mail: coetica@unifor.br

UNIVERSIDADE DE
FORTALEZA (UNIFOR)
FUNDAÇÃO EDSON QUEIROZ

para DRC são: hipertensão arterial, diabetes mellitus e história familiar de DRC. Enquanto os fatores de médio risco são: enfermidades sistêmicas, infecções urinárias de repetição, litíase urinária repetida, uropatias, crianças com 5anos, adultos com > 60 anos e mulheres grávidas (10).A dimetil-arginina assimétrica (ADMA) é de interesse

científico como inibidores endógenos da síntese de óxido nítrico. Eles são potenciais mediadores da disfunção endotelial, hipertensão e remodelação vascular, e estão envolvidas em doenças renais crônicas. Estudos evidenciaram que níveis aumentados de dimetil arginina assimétrica parecem promover a progressão da doença renal e aumentar o risco de mortalidade e morbidade cardiovascular (11,12).A escassez de estudos com

pacientes portadores de DCR não dialítica e, em especial para aqueles que procuram diretamente os setores de emergência, associada à morbimortalidade aumentada neste grupo de pacientes faz necessário estudos para identificar melhor o perfil destes pacientes. Vários marcadores de mortalidade específicos de pacientes com DRC (produto cálcio x fósforo, paratormônio, hemoglobina) ainda não foram avaliados como preditores

de mortalidade nesta população no momento em que procuram serviço de emergência. Mais ainda, pouco é conhecido sobre a causa que levam os pacientes com DRC avançada, uma vez que essa população é mais propensa tanto à morbidade cardiovascular quanto à complicações infecciosas. (9)O Estado do Ceará tem uma população de 8.185.286 possui 27 clínicas de diálise, das quais 17 estão na região metropolitana de Fortaleza.

Porém apenas dois hospitais da rede pública na região metropolitana (Hospital Geral de Fortaleza e Hospital de Messejana) recebem pacientes em emergências nefrológicas contando com nefrologista 24 horas. Assim, estes hospitais tendem uma média de 1800 pacientes com DRC avançada (RFG 30mL/min) não dialítica por ano. Portanto, o local adequa-se para iniciar o estudo desta população. Tabela 1 Estadiamento da doença renal crônica proposto pelo KDOQI e atualizado pelo National Collaborating Centre for Chronic Condition Estágios da DRC Taxa de filtração glomerular* Proteinúria 1 < 90 Presente 2 60-89 Presente 3A 45-59 Presente ou ausente 3B 30-44 4 15-29 Presente ou ausente 5 15 Presente ou ausente.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Caracterizar pacientes com IRC avançada na emergência, avaliando fatores prognósticos, marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial.

Objetivo Secundário:

1 Avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com DRC avançada admitidos na emergência, quanto à comorbidades, aspectos socioeconômicos, acompanhamento nefrológico prévio; 2 Avaliar a mortalidade dos pacientes com DRC avançada admitidos na emergência; 3 Avaliar características

Endereço: Av. Washington Soares 1321 Bloco da Reitoria
Bairro: sala da VRPPG - Edson Queiroz CEP: 60.811-905
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3477-3122 Fax: (85)3477-3056 E-mail: coetica@unifor.br

UNIVERSIDADE DE
FORTALEZA (UNIFOR)/
FUNDAÇÃO EDSON QUEIROZ

clínicas dos pacientes com DRC avançada admitidos na emergência; 2. Correlacionar marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial (ADMA) como preditores de mortalidade intrahospitalar e aos 30 dias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Para a realização da pesquisa serão feitas entrevistas, coletados dados de prontuário e coletada uma amostra única de sangue (5mL) e urina, não caracterizando risco ao paciente.

Benefícios:

Compreendendo os fatores de risco associados à mortalidade nessa população, novas estratégias de saúde coletiva e clínica podem ser desenvolvidas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante visto se propor a analisar se marcadores epidemiológicos, clínicos e novos biomarcadores estão associados ao prognóstico do paciente com Doença renal Crônica avançada na Emergência.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos:

1. Folha de Rosto;
2. Carta de Anuência;
3. Instrumento de coleta de dados.
4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Recomendações:

Não há recomendações a serem feitas ao projeto de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugere-se a Aprovação do projeto de pesquisa.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado está de acordo com o parecer da relatoria quanto a Aprovação do projeto de pesquisa visto que atende às determinações da Res. CNS/MS 196/96.

Endereço: Av. Washington Soares 1321 Bloco da Reitoria
Bairro: sala da VRPPG - Edson Queiroz CEP: 60.811-905
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3477-3122 Fax: (85)3477-3056 E-mail: coetica@unifor.br

ANEXO 2

CIÊNCIA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **22.04.15** tomou ciência do Projeto nº **133/15** intitulado **“PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA AVANÇADA NÃO DIALÍTICA NO DEPARTAMENTO DE EMERGÊNCIA: EPIDEMIOLOGIA, FATORES DE RISCO TRADICIONAIS E NOVOS MARCADORES PROGNÓSTICOS.”** vinculado à pós-graduação do Departamento de Oncologia e Radiologia, que não envolverá atividade prática e/ou experimental no âmbito da Faculdade de Medicina ou Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e que conta com prévia aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Fortaleza.

Pesquisador(a) Responsável: Alexandre Braga Liborio

Pesquisador(a) Executante : Rafaela Elizabeth Bayas Queiroz

CEP-FMUSP, 22 de Abril 2.015

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

ANEXO 3

**FUNDAÇÃO EDSON QUEIROZ
UNIVERSIDADE DE FORTALEZA
VICE-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DA PESQUISA: PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA AVANÇADA NÃO DIALÍTICA NO DEPARTAMENTO DE EMERGÊNCIA: EPIDEMIOLOGIA, FATORES DE RISCO TRADICIONAIS E NOVOS MARCADORES PROGNÓSTICOS

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Alexandre Braga Libório

Prezado(a) Colaborador(a),

Você está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa que irá caracterizar pacientes com doença renal que procuram o serviço de emergência. Trata-se de uma pesquisa observacional, significando que seu tratamento não será alterado de forma alguma pela sua inclusão na pesquisa.

1. PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA: Ao participar desta pesquisa você será convidado a responder alguns questionários que buscam caracterizar o ambiente que você vive, seu passado médico e medicações em uso. Será também coletada uma amostra de sangue (5mL – uma colher de sopa) e uma amostra de urina (5mL – uma colher de sopa) que serão armazenadas para posterior realização de exames. Esses exames que serão realizados não são da prática médica do dia a dia e tem a finalidade de avaliar a inflamação do seu sangue e a função do endotélio (vasos sanguíneos).

Lembramos que a sua participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter iniciado a resposta dos questionários, sem nenhum prejuízo para você.

2. RISCOS E DESCONFORTOS: Haverá apenas o desconforto durante a picada da agulha para a coleta do sangue. Qualquer constrangimento será evitado mantendo-se o sigilo da sua pessoa.

3. BENEFÍCIOS: Os benefícios esperados com o estudo são no sentido de que a compreensão da epidemiologia e dos fatores de gravidade de pacientes com doença nos rins levarão a um melhor planejamento e cuidados a pacientes com essas doenças.

4. FORMAS DE ASSISTÊNCIA: Se você precisar de algum tratamento ou orientação por se sentir prejudicado por causa da pesquisa, ou se o pesquisador descobrir que você tem alguma coisa que precise de tratamento, você será encaminhado(a) pelo Dr. Alexandre Braga Libório, tel 99987995 para o Hospital Geral de Fortaleza, Rua Ávila Goulart, 900 - Papicu Fortaleza - CE, 60175-295.

5. CONFIDENCIALIDADE: Todas as informações que o(a) Sr.(a) nos fornecer ou que sejam conseguidas por exames e avaliações serão utilizadas somente para esta pesquisa. Seus dados pessoais e dados de exames ficarão em segredo e o seu nome não aparecerá em lugar nenhum das fichas de avaliação nem quando os resultados forem apresentados.

6. ESCLARECIMENTOS: Se tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa e/ou dos métodos utilizados na mesma, pode procurar a qualquer momento o pesquisador responsável.

Nome do pesquisador responsável: Alexandre Braga Libório
Endereço: Rua Ávila Goulart, 900 Papicu Fortaleza-CE
Telefone para contato: 99987995
Horário de atendimento: Segunda a sexta 8:00 às 17:00h

Se desejar obter informações sobre os seus direitos e os aspectos éticos envolvidos na pesquisa poderá consultar o Comitê de Ética do Hospital Geral de Fortaleza, Ce.

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – COÉTICA
 Universidade de Fortaleza.
 Av. Washington Soares, 1321, Bloco da Reitoria, Sala da Vice-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, 1º andar.
 Bairro Edson Queiroz, CEP 60811-341.
 Telefone (85) 3477-3122, Fortaleza, Ce.

7.RESSARCIMENTO DAS DESPESAS: Caso o(a) Sr.(a) aceite participar da pesquisa, não receberá nenhuma compensação financeira.

8.CONCORDÂNCIA NA PARTICIPAÇÃO: Se o(a) Sr.(a) estiver de acordo em participar deverá preencher e assinar o Termo de Consentimento Pós-esclarecido que se segue, e receberá uma cópia deste Termo.

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr.(a) _____, portador(a) da cédula de identidade _____, declara que, após leitura minuciosa do TCLE, teve oportunidade de fazer perguntas, esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelos pesquisadores, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido e, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar voluntariamente desta pesquisa.
 E, por estar de acordo, assina o presente termo.

Fortaleza-Ce., _____ de _____ de _____.

 Assinatura do participante

 Ou Representante legal

 Impressão dactiloscópica

 Assinatura do Pesquisador

ANEXO 4

Ficha de coleta de dados para pesquisa

Nome: _____ **data de coleta:** ____ / ____ / ____

Prontuário: _____ **Sexo:** () F () M **Data de nascimento:** ____ / ____ / ____

Naturalidade: _____ **Procedência:** _____

Nome da Mãe: _____

Tel: _____

Escolaridade: () analfabeto () fundamental completo () médio completo
() superior () fundamental incompleto () médio incompleto

Renda familiar: () < 2 salários () 2-5 salários () 5-10 salários () > 10 salários

Relacionamento:

() casado () solteiro () viúvo () divorciado

() estável, mora com parceiro () estável, não mora com parceiro () sem parceiro

Raça: () negro () pardo () branco () índio

Última consulta médica (mês/ano): ____ / ____

Índice comorbidade de Charlson: _____

Medicações em uso: _____

Consulta prévia com nefrologista: () sim () não 1* HD: ____ / ____ / ____

Quanto tempo acompanha com nefrologista: _____

Última consulta com nefrologista (mês/ano): ____ / ____

Creatinina prévia (valor/data): ____ / ____

Historia familiar de doença renal: () sim () não Parentesco: _____

Dados gasométricos: data ____ / ____ / ____

pH: ____ paCO₂: ____ Bic: ____ Cloro: ____

Infecção de cateter: () sim () não

Hemocultura: () negativa () não tem () positiva germe: _____

Antibióticos usados: _____

Índice de co-morbidades de Charlson	
Comorbidades	Pontos
() Doença coronariana () Insuficiência cardíaca () Doença Obstrutiva crônica () Úlcera péptica () Doença vascular periférica* () Hepatopatias leves () Doença cerebro-vascular () Doenças do tecido conectivo () Diabetes () Demência () Depressão	1
() Hemiplegia () Nefropatias moderadas a severas () Diabetes com lesão em órgãos () Neoplasia previa (até 5 anos)** () Leucemia () Linfomas	2
() Hepatopatias moderadas ou severas	3
() Tumor sólido metastático () AIDS	6
Índice	Risco***
0	
1-2	----- - 0.8–17.1 2.1–45.9
3-4	0.7–186
≥5	

10. REFERÊNCIAS

- Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and end-stage renal disease: a collaborative meta-analysis of kidney disease cohorts. *Kidney Int.* 2011; 79 (12): 1331-40.
- Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Com Health.* 2016; 70 (4): 380-9.
- Bowling CB, Batten A, O'Hare AM. Distribution of survival times among a real-world cohort of older adults with chronic kidney disease: the median may not be the message. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63 (5): 1033-1035.
- Brazil, Brazilian Institute of Geography and Statistics – IBGE. National health research 2013. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pns/2013/default_xls.shtm (accessed 20 Oct 2016).
- Carney EF. Epidemiology: Global Burden of Disease Study 2013 reports that disability caused by CKD is increasing worldwide. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11 (446): 446.
- Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Cakpos DP, Barbosa MT, Shimakura SE. *Análise de Sobrevivência. Teoria e Aplicações em Saúde.* Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2011.

Chandna SM, Carpenter L, Da Silva-Gane M, Warwicker P, Greenwood RN, Farrington K. Rate of Decline of Kidney Function, Modality Choice, and Survival in Elderly Patients with Advanced Kidney Disease. *Nephron*. 2016; 134 (2): 64-72.

Chronic Kidney Disease. Organisation for Economic Co-operation and Development – OECD Health Data 2011. Paris: 2011; Available from: <http://stats.oecd.org/index.aspx> (accessed 20 Oct 2016).

Chronic Kidney Disease. Organisation for Economic Co-operation and Development – OECD Health Data 2011. Paris: 2011; Available from: <http://stats.oecd.org/index.aspx> (accessed 20 Oct 2016).

Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen S-C. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2015; 5 (1): 2-7.

Colosimo EA, Giolo SR. *Análise de sobrevivência Aplicada*. São Paulo: Blucher, 2006.

Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, et al. Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate and Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease and Mortality. *JAMA*. 2014; 311 (24): 2518-3.

Cox DR. Regression model and life tables. *J Royal Stat Soc*. 1972; B34: 187-220.

Gottschalk CW, Fine LG. Pathological specimens of the kidney examined by Richard Bright. *Kidney Int*. 1986; 29 (3): 779-783.

Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013; 382 (9888): 260-72.

- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958; 53 (282): 457-81.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl* 2013; 3: 1-150
- Kleinbaum DG. *Survival Analysis: a self-learning text*. Springer series in statistics. Statistics in the health sciences 1995.
- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012; 379 (9811): 165-80.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150 (9): 604-612.
- Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: A systematic review. *Lancet*. 2015; 385 (9981): 1975-82.
- Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: A systematic review. *Lancet*. 2015; 385 (9981): 1975-82.
- Matos JPS, Almeida AGC, Barra ABL, Vasconcellos MS, Filho EJD, Ruzany MHF, Lugon JR. Assessment of a five-year survival on hemodialysis in Brazil: a cohort of 3,082 incident patients. *J Bras Nefrol*. 2011; 33 (4): 436-41.

Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385: 118-171.

National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.

Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, Bradbury BD, Ng LJ, McCullough KP, et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int*. 2014; 85 (1): 158-65.

Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, Bradbury BD, Ng LJ, McCullough KP, et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int*. 2014; 85 (1): 158-65.

Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Census 2014. *J Bras Nefrol*. 2016; 38(1): 54-61.

Silva-Gane M, Wellsted D, Greenshields H, Norton S, Chandna SM, Farrington K. Quality of life and survival in patients with advanced kidney failure managed conservatively or by dialysis. *CJASN*. 2012; 7 (12): 2002-9.

Tirapani L dos S, Pinheiro HS, Mansur HN, Oliveira D de, Huaira RMNH, Huaira CC, et al. Impact of social vulnerability on the outcomes of predialysis chronic kidney disease patients in an interdisciplinary center. *J Bras Nefrol*. 2015; 37 (1).

- United States. United States Renal Data (USRD). Introduction to Volume 1: CKD in the United States. 2016. p. 1-12. Available from: https://www.usrds.org/2015/download/vol1_00_Introduction_15.pdf (accessed 20 oct 2016).
- Vos T, Barber MR, Bell B, Bertozzi-Villa B, Biryukov S, Bolliger et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386: 746-800.
- World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10). 2009. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/F32> (accessed 20 oct 2016).
- Wong CF, McCarthy M, Howse MLP, Williams PS. Factors Affecting Survival in Advanced Chronic Kidney Disease Patients Who Choose Not to Receive Dialysis. *Renal Failure*. 2007 Jan 7; 29 (6): 653-9.
- Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BCM Public Health*. 2008; 8: 117-130.