

Agregação familiar da doença renal crônica secundária à hipertensão arterial ou diabetes mellitus: estudo caso-controle

Family clustering of secondary chronic kidney disease with hypertension or diabetes mellitus. A case-control study

Fernando Antonio de Almeida ¹
Giuliano Serafino Ciambelli ¹
André Luz Bertoco ¹
Marcelo Mai Jurado ¹
Guilherme Vasconcelos Siqueira ¹
Eder Augusto Bernardo ¹
Maria Valeria Pavan ¹
Reinaldo José Gianini ¹

Abstract In Brazil hypertension and type 2 diabetes mellitus are responsible for 60% of cases of end-stage renal disease in renal replacement therapy. In the United States studies have identified family clustering of chronic kidney disease, predominantly in African-Americans. A single Brazilian study observed family clustering among patients with chronic kidney disease when compared with hospitalized patients with normal renal function. This article aims to assess whether there is family clustering of chronic kidney disease in relatives of individuals in renal replacement therapy caused by hypertension and/or diabetes mellitus. A case-control study with 336 patients in renal replacement therapy with diabetes mellitus or hypertension for at least 5 years (cases) and a control matched sample group of individuals with hypertension or diabetes mellitus and normal renal function ($n = 389$). Individuals in renal replacement therapy (cases) had a ratio of 2.35 (95% CI 1.42-3.89, $p < 0.001$) versus the control group in having relatives with chronic renal disease, irrespective of race or causative illness. There is family clustering of chronic kidney disease in the sample studied, and this predisposition is irrespective of race and underlying disease (hypertension or diabetes mellitus).

Key words Chronic renal insufficiency, Hypertension, Diabetes mellitus, Heredity, Epidemiology

Resumo No Brasil, a hipertensão e o diabetes mellitus tipo 2 são responsáveis por 60% dos casos de doença renal crônica terminal em terapia renal substitutiva. Estudos americanos identificaram agregação familiar da doença renal crônica, predominante em afrodescendentes. Um único estudo brasileiro observou agregação familiar entre portadores de doença renal crônica quando comparados a indivíduos internados com função renal normal. O objetivo deste artigo é avaliar se existe agregação familiar da doença renal crônica em familiares de indivíduos em terapia renal substitutiva causada por hipertensão e/ou diabetes mellitus. Estudo caso-controle tendo como casos 336 pacientes em terapia renal substitutiva portadores de diabetes mellitus ou hipertensão há pelo menos 5 anos e controles amostra pareada de indivíduos com hipertensão ou diabetes mellitus e função renal normal ($n = 389$). Os indivíduos em terapia renal substitutiva (casos) apresentaram razão de chance de 2,35 (IC95% 1,42-3,89; $p < 0,001$) versus controles de terem familiares com doença renal crônica terminal, independente da raça ou doença de base. Existe agregação familiar da doença renal crônica na amostra estudada e esta predisposição independe da raça e da doença de base (hipertensão ou diabetes mellitus).

Palavras-chave Insuficiência renal crônica, Hipertensão, Diabetes mellitus, Hereditariedade, Epidemiologia

¹ Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. faalmeida@globo.com

Introdução

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública em todo o mundo¹⁻³. Em seu estágio terminal (filtração glomerular < 15 mL/min/1,73m²) tem como terapia renal substitutiva (TRS) a hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal¹⁻³. As causas de DRC terminal são múltiplas, porém, a hipertensão arterial e o diabetes mellitus tipo 2 são, há décadas, as mais comuns e respondem a 63,5% dos casos de DRC terminal no Brasil e mais de 70% dos casos nos Estados Unidos^{2,3}. Essas doenças que têm laço etiopatogênico comum, quando associadas à DRC, aumentam ainda mais as complicações cardiovasculares que são as principais causas de internações e morte nos indivíduos em TRS^{2,4}. No Brasil, a prevalência de pacientes em diálise desenha uma curva ascendente. Em 2004 tínhamos 333 pacientes em TRS por milhão da população (pmp) e, em 2010, 483 pmp, com taxa de incidência de 99,5 pacientes pmp e o crescimento anual estimado na prevalência de 6,5%⁵. Por esta razão, o Sistema Único de Saúde (SUS), responsável pelo financiamento de 85,8% dos pacientes em TRS, tem dado expressivas mostras de saturação e dificuldades em atender os indivíduos portadores de DRC terminal, a um custo estimado em 2008 de 200 milhões de reais^{3,5,6}. Assim, os indivíduos portadores de lesão renal incipiente, hipertensão arterial e diabetes mellitus têm sido os alvos de campanhas de prevenção da DRC no Brasil e no mundo^{7,8}.

Algumas doenças renais primárias, como é o caso da doença renal policística autossômica dominante, a doença de Alport e algumas glomerulopatias primárias têm clara transmissão genética, o que de certa forma pode facilitar sua prevenção^{9,10}.

Entretanto, em doenças que apresentam agregação familiar, como a hipertensão arterial e o diabetes mellitus tipo 2, mas cujos determinantes hereditários são multigênicos, a predisposição para a lesão renal não está claramente estabelecida. Alguns estudos identificaram em estados da Costa Leste nos Estados Unidos a agregação familiar da doença renal crônica, independente da doença de base, sendo ainda mais comum em indivíduos afrodescendentes¹¹⁻¹³. Nesta população específica, cerca de 23% dos pacientes com DRC em TRS têm história familiar positiva¹². Além disso, familiares de pacientes com DRC têm maior prevalência de hipertensão arterial, diabetes mellitus, proteinúria ou déficit de função renal¹³. No Brasil há um único estudo realiza-

do no Rio de Janeiro, onde se observou a agregação familiar da DRC em pacientes submetidos à TRS, porém, o estudo não identificou diferenças raciais¹⁴.

Se a agregação familiar se confirmar como verdadeira em nosso meio, os familiares diretos de indivíduos com DRC devem ser os alvos preferenciais para a investigação e intervenção visando à prevenção primária e secundária da DRC. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar se existe agregação familiar da DRC entre os indivíduos com hipertensão arterial e/ou diabetes tipo 2 da região dos municípios de Sorocaba e Votorantim, Estado de São Paulo, cuja população conjunta estimada é de 800.000 habitantes. Utilizamos como parâmetro de avaliação a prevalência de DRC em familiares de pacientes com DRC submetidos à TRS comparando-os aos controles apropriados, indivíduos portadores de hipertensão arterial ou diabetes tipo 2 com função renal normal.

Métodos

Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo “caso-controle” com pareamento por frequência tendo como “casos” os indivíduos portadores de DRC em TRS no Município de Sorocaba/SP, cuja etiologia da DRC foi considerada pelo nefrologista assistente como hipertensão arterial ou diabetes tipo 2 e, como “controles”, pacientes portadores de hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus tipo 2 atendidos no Programa de Hipertensão e Diabetes das Unidades Básicas de Saúde (UBS) ou Unidades de Saúde da Família (USF) dos municípios de Sorocaba e Votorantim.

Seleção dos Pacientes

A equipe de entrevistadores era formada por alunos de iniciação científica do curso de medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da PUC/SP (iniciais dos autores: GSC, ALB, MMJ, GVS e EAB). Os pacientes foram selecionados a partir dos registros atualizados dos centros de diálise participantes. Os critérios de inclusão para os “casos” foram: ter idade superior a 18 anos, ter DRC terminal e estar em programa de TRS há pelo menos 3 meses e ter hipertensão arterial ou diabetes mellitus tipo 2 há pelo menos 5 anos antes do início da TRS. Lembramos que o diagnóstico etiológico da DRC terminal por hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2 é,

quase que invariavelmente, presuntivo. Foram excluídos os pacientes com DRC cuja história médica e etiologia documentada fosse glomerulopatias primárias, doença renal policística, doenças túbulo-intersticiais, nefropatia de refluxo ou obstrutiva ou de causa desconhecida. Foram incluídos como “controles” pacientes em tratamento nas UBS ou USF há pelo menos 6 meses com diagnósticos de hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus tipo 2 e que tivessem documentado em prontuário valores normais de creatinina ($< 1,4$ mg/dL para homens e $< 1,2$ mg/dL para mulheres) nos últimos 6 meses. Todos os pacientes responderam um questionário que tinha por objetivo coletar as informações pessoais (idade, sexo, raça), pontos relevantes da história médica (doença de base causadora da DRC e o tempo do diagnóstico da hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus), dados antropométricos (peso e altura) e algumas informações clínicas (pressão arterial) e laboratoriais (creatinina plasmática) extraídas do último controle mensal registrado no prontuário do paciente e a história familiar de prevalência de DRC com necessidade de TRS. A categorização por raça dos participantes foi feita de acordo com a definição do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em “branco”, “preto”, “pardo”, “amarelo” ou “indígena”¹⁵.

Cálculo do tamanho da amostra e pareamento

Assumindo o erro alfa de 5% e o erro beta de 20% (poder de 80%) e considerando o *odds ratio* de 5,7 observado no estudo realizado no Rio de Janeiro, calculamos o número de indivíduos para participarem do estudo em 304 “casos” e 304 “controles”¹⁴. Considerando a perda habitual de dados de aproximadamente 10%, estabelecemos que as amostras de “casos” e “controles” fossem de 335 sujeitos. Os pacientes pertencentes ao grupo “casos” e “controles” portadores de diabetes mellitus tipo 2 e/ou hipertensão arterial foram pareados de acordo com a doença de base (hipertensão arterial ou diabetes mellitus tipo 2), sexo e idade. O pareamento dos controles foi feito por frequência dos casos de modo a ter uma distribuição equilibrada nas duas amostras¹⁶.

Locais da Pesquisa

Os pacientes em TRS (casos) foram identificados e avaliados nos quatro centros de TRS existentes no município de Sorocaba, o Centro de Diálise e Transplante Renal localizado no Hospi-

tal Santa Lucinda (hospital próprio da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo), a unidade de TRS do Hospital Leonor Mendes de Barros (hospital próprio da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo), o Instituto de Hemodiálise de Sorocaba (unidade autônoma ligada ao Hospital Evangélico de Sorocaba) e a unidade de TRS do Hospital da UNIMED Sorocaba. Os indivíduos “controles” foram identificados e avaliados em oito UBS ou USF no município de Sorocaba e quatro UBS no município de Votorantim. As UBS e USF foram escolhidas de forma a garantir a distribuição proporcional da população atendida nos dois municípios e respeitando a distribuição populacional nas diferentes regiões de ambas as cidades.

Considerações Éticas

O estudo foi realizado em acordo com os preceitos éticos presentes na Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Todos os participantes do estudo leram e assinaram o TCLE e concordaram em participar do estudo antes que qualquer procedimento fosse realizado.

Análise Estatística

Os dados foram tabulados em planilha Excel sendo posteriormente exportados para o programa STATA 10.0. As variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos de “casos” e “controles” através do teste “t” de Student. As variáveis categóricas foram comparadas pelos valores de *odds ratio* e foram considerados significantes quando dentro do intervalo de confiança de 95%, e os níveis de significância estatística (p) são apresentados nas tabelas e no texto. A análise estatística da associação entre a prevalência de DRC terminal e TRS e determinados fatores de risco pesquisados foi realizada através do método de Matel-Haenszel e regressão logística múltipla, tendo sido dispensada a regressão logística condicional por se tratar de pareamento por frequência¹⁶.

Resultados

No grupo “casos” avaliamos 336 pacientes portadores de DRC em TRS residentes nos municípios de Sorocaba e Votorantim. As causas da DRC terminal dos participantes incluídos foram diabetes

mellitus tipo 2 (50,9%) e hipertensão arterial (49,1%). No grupo “controles” (n = 389) os indivíduos portadores de hipertensão arterial corresponderam a 53,5% e de diabetes mellitus tipo 2 a 46,5%. A Tabela 1 mostra a distribuição dos critérios de pareamento dos pacientes nos grupos “casos” e “controles”. Observa-se que não houve diferença na distribuição entre os critérios utilizados para o pareamento entre os grupos, sendo significantes apenas as diferenças dos valores de

pressão arterial diastólica e de creatinina plasmática, esta esperada pelos critérios de inclusão.

A Tabela 2 compara entre “casos” e “controles” a prevalência de familiares com DRC necessitando de TRS. No grupo “casos” encontramos o total de 51 indivíduos (15,2%) que tinham pelo menos 1 familiar de primeiro ou segundo grau com DRC submetido à TRS contra apenas 27 indivíduos (6,9%) no grupo controle, com um *odds ratio* (OR) de 2,40 (IC95% 1,47-3,92; $p < 0,001$).

Tabela 1. Características demográficas, distribuição dos pacientes estudados de acordo com o pareamento por doença de base, sexo e idade e alguns parâmetros clínicos e laboratoriais.

| | Casos (n=336) | Controles (n=389) | p |
|------------------------------------|--------------------------|----------------------|---------|
| Sexo | | | 0,356 |
| Masculino | 198 (58,9%) | 216 (55,5%) | |
| Feminino | 138 (41,1%) | 173 (44,5%) | |
| Doença de Base | | | 0,240 |
| Diabetes Mellitus Tipo 2 | 171 (50,9%) | 181 (46,5%) | |
| Hipertensão Arterial | 165 (49,1%) | 208 (53,5%) | |
| Raça ^a | | | 0,904 |
| Branco | 191 (56,8%) | 270 (69,4%) | |
| Pretos | 70 (20,8%) | 50 (12,9%) | |
| Pardos | 66 (19,7%) | 67 (17,2%) | |
| Amarelos | 9 (2,7%) | 2 (0,5%) | |
| Idade (anos) | 58,8 ± 12,3 ^b | 59,3 ± 12,0 | 0,603 |
| < 50 anos | 68 (20,2%) | 73 (18,8%) | |
| 50–59 anos | 97 (28,9%) | 118 (30,3%) | |
| 60–69 anos | 107 (31,8%) | 119 (30,6%) | |
| 70–79 anos | 57 (17,0%) | 65 (16,7%) | |
| 80 ou + anos | 7 (2,1%) | 14 (3,6%) | |
| Pressão Arterial Sistólica (mmHg) | 142 ± 26 ^b | 141 ± 19 | 0,33 |
| Pressão Arterial Diastólica (mmHg) | 80 ± 15 ^b | 88 ± 12 | < 0,001 |
| Creatinina Plasmática (mg/dL) | 0,94 ± 0,25 ^b | 0,94 ± 0,25 | < 0,001 |

^a = Raça de acordo com a classificação do IBGE¹⁵; ^b = média ± desvio padrão.

Tabela 2. Prevalência de Doença Renal Crônica necessitando Terapia Renal Substitutiva (TRS) entre casos e controles e a relação com o grau de parentesco.

| Variável | Casos (n = 336) N (%) | Controles (n = 389) N (%) | Odds Ratio ¹ | IC 95% ² | p |
|------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------|---------|
| Nenhum familiar em TRS ³ | 285 (84,8) | 362 (93,1) | | | |
| Pais em TRS | 15 (4,5) | 7 (1,8) | 2,55 | 1,03 – 6,33 | < 0,05 |
| Irmãos em TRS | 27 (8,0) | 13 (3,3) | 2,53 | 1,28 – 4,98 | < 0,01 |
| Filhos em TRS | 1 (0,3) | 0 (0,0) | | | |
| Familiares de segundo grau em TRS ⁴ | 22 (6,6) | 7 (1,8) | 3,82 | 1,61 – 9,07 | < 0,01 |
| Total com familiares em TRS ⁵ | 51 (15,2) | 27 (6,9) | 2,40 | 1,47 – 3,92 | < 0,001 |

¹ = Razão de chance; ² = Intervalo de confiança de 95%; ³ = Nível de significância estatística; ⁴ = Familiares de segundo grau em TRS foram considerados avós, tios ou sobrinhos; ⁵ = Total de indivíduos com pelo menos um familiar em TRS.

Ao discriminar o grau de parentesco, observamos que os indivíduos submetidos à TRS (casos) têm maior frequência de familiares que vieram a desenvolver DRC terminal com necessidade de TRS, independente do grau de parentesco, ou seja, pais, irmãos ou familiares de segundo grau (avós, tios ou sobrinhos). Por se tratar de doença que usualmente compromete indivíduos da quinta década de vida em diante, tivemos apenas um caso de filho necessitando de TRS no grupo “casos”, o que não permite a análise estatística. Entre os casos havia 10 indivíduos que tinham 2 familiares com DRC necessitando TRS e dois indivíduos com 3 familiares em TRS. Já entre os controles, todos relataram apenas um familiar em TRS.

A Tabela 3 apresenta a frequência de familiares com DRC necessitando TRS entre “casos” e “controles” categorizando-os segundo a raça (brancos e não brancos) e a doença de base que provocou a DRC terminal. Observa-se que quando analisados separadamente, os indivíduos brancos mantêm um OR significativo de 2,06 (IC 95% 1,12-3,79; $p < 0,05$) e os não brancos um OR também significativo de 2,87 (IC 95% 1,20-6,90; $p < 0,01$). Pretos e pardos agrupados apresentam o OR de 3,01 (IC 95% 1,23-7,32; $p < 0,01$). Se tomarmos os indivíduos brancos como referência (OR = 1,0), os renais crônicos pretos e pardos em conjunto não têm maior chance de terem familiares com DRC em TRS (OR = 1,11 com IC 95% 0,60-2,06). Da mesma forma, os renais crônicos amarelos se comparados aos brancos, embora tenham um OR elevado (3,04), não atingem significância estatística (IC 95% 0,72-12,88), mas estão representados na amostra em pequeno número ($n = 9$, casos e $n = 2$, controles).

Quando a hipertensão arterial e o diabetes mellitus tipo 2 foram analisados separadamen-

te como doenças de base causadoras da DRC terminal necessitando TRS, ambas mantêm a significância estatística com OR ligeiramente inferior para o diabetes mellitus tipo 2 (Tabela 3). Ao compararmos entre si estas doenças de base, embora o diabetes mellitus tipo 2 seja a causa mais comum de DRC terminal na amostra, não há risco adicional em relação à hipertensão arterial de provocar DCR terminal (OR = 1,10 com IC 95% 0,61-2,01).

Após a análise de regressão logística múltipla ajustada por sexo, idade, raça, doença de base, tempo de hipertensão e tempo de diabetes mellitus, os “casos” mantiveram maior razão de chance de terem familiares com DRC terminal e TRS, OR = 2,35 (IC 95% 1,42-3,89; $p < 0,001$), indicando que mesmo balanceando-se para os fatores de risco conhecidos para a DRC terminal, ainda permanece significativa a predisposição familiar como um fator de risco independente para o comprometimento renal na hipertensão arterial e no diabetes mellitus tipo 2.

Discussão

Neste estudo “caso-controle”, identificamos que os participantes do grupo “casos”, quando comparados aos seus controles apropriados, têm pelo menos duas vezes mais chance de terem familiares com DRC necessitando TRS. Isto significa que há agregação e predisposição familiar para a lesão renal nesta amostra representativa da população de indivíduos com DRC terminal por hipertensão arterial ou diabetes mellitus tipo 2 desta região de aproximadamente 800.000 habitantes. Estudos semelhantes no sudoeste dos Estados Unidos já demonstraram, em populações predominantemente de afrodescendentes, a agre-

Tabela 3. Prevalência de Doença Renal Crônica em familiares necessitando Terapia Renal Substitutiva entre casos e controles estratificado por raça e doença de base.

| Variável | Casos (n) | Controles (n) | Odds Ratio ¹ | IC 95% ² | p |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|---------------------|------------------|
| | Sim / Não | Sim / Não | | | |
| Raça ³ | | | | | |
| Branco | 27 / 191 | 20 / 270 | 2,06 | 1,12 – 3,79 | < 0,05 |
| Não Branco | 24 / 142 | 7 / 119 | 2,87 | 1,20 - 6,90 | < 0,01 |
| Doença de Base | | | | | |
| Hipertensão Arterial | 24 / 141 | 12 / 196 | 2,75 | 1,33 – 5,69 | < 0,01 |
| Diabetes Mellitus Tipo 2 | 27 / 144 | 15 / 166 | 2,08 | 1,06 – 4,05 | < 0,05 |

¹ = Razão de chance; ² = Intervalo de confiança de 95%; ³ = Nível de significância estatística; ³ = Raça de acordo com a conceituação do IBGE¹⁵.

gação familiar da DRC¹¹⁻¹³. No presente estudo foram incluídos apenas indivíduos que tinham como causa da DRC o diabetes mellitus tipo 2 ou a hipertensão arterial, tendo sido excluídos os indivíduos com doenças que reconhecidamente têm herança genética Mendeliana, como é o caso da doença renal policística autossômica do adulto, ou que têm agregação familiar documentada, tal como algumas glomerulopatias hereditárias (Doença de Alport) ou glomerulosclerose segmentar e focal^{9,10}. Mais recentemente, foi também descrito em chineses com DRC a prevalência de familiares de primeiro grau com presença de alterações urinárias e déficit de função renal, atingindo 29,7% dos familiares, mas nesta amostra foram incluídos indivíduos com qualquer doença renal, inclusive as glomerulopatias¹⁷. O presente estudo documentou pela primeira vez no Brasil que tanto na hipertensão arterial como no diabetes mellitus tipo 2 a predisposição familiar é um fator de risco independente para a DRC terminal, independente da raça.

Este é o segundo estudo desta natureza realizado na população brasileira. O primeiro foi também um estudo “caso-controle” realizado na cidade do Rio de Janeiro há uma década, no qual não houve seleção da doença de base entre os “casos” e foram tomados como “controles” pacientes internados com valores normais de creatinina plasmática¹⁴. Naquele estudo os autores encontraram uma razão de chance para doença renal crônica e terapia renal substitutiva de 5,7 na comparação entre “casos” e “controles”¹⁴. Já no presente estudo, foram selecionados como “casos” indivíduos com DRC que tinham como doença de base o diabetes mellitus tipo 2 ou a hipertensão arterial. Isto nos possibilitou escolher o grupo controle apropriado, formado por indivíduos com as mesmas doenças de base pareando-os por frequência quanto ao gênero, idade e doença de base. Esta é a explicação mais aceitável para termos observado em nossa amostra populacional uma razão de chance menor (OR = 2,4), porém significativa, para a ocorrência de DRC e TRS quando comparada ao estudo brasileiro anterior¹⁴. Naquele estudo havia entre os casos 12,1% de indivíduos com glomerulonefrites como doença de base e 32,9% com DRC terminal de causa desconhecida e, entre os controles, apenas 26,7% de indivíduos com hipertensão arterial ou diabetes mellitus¹⁴.

Os estudos do tipo “caso-controle” estão sujeitos a vieses de aferição ou de seleção. Entretanto, a natureza da DCR e a necessidade de tratamento dialítico não permitem o viés de aferição ou de lembrança. Com relação à seleção, esta foi

feita baseada em critérios bem definidos, pois as doenças de base causadoras da DRC (hipertensão e diabetes) também não permitem vieses de seleção e todos os participantes, inclusive os controles, estavam em programa de tratamento destas doenças. Ressaltamos que na prática clínica o diagnóstico etiológico de hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2 para a DRC terminal é feito, quase que invariavelmente, de forma presuntiva, pois a biópsia renal nesta fase da doença não é feita. Também, não é incomum em estudos desta natureza a causação reversa, ou seja, a possibilidade de parentes de pacientes sabidamente com DRC serem mais frequentemente investigados para a presença de lesão renal, mesmo em estágios iniciais. Isto não se aplica ao presente estudo, pois o evento considerado (*endpoint*) foi a DRC terminal com necessidade de TRS, um estágio da doença que não permite desconhecimento do indivíduo ou de familiares, pois o comprometimento é intenso e causa a morte.

Ao se analisar separadamente os pacientes que tinham como causa da DRC terminal o diabetes mellitus tipo 2 ou hipertensão arterial, a razão de chance de ocorrência de familiares com necessidade de TRS manteve-se significativa. Além disso, a análise de regressão logística múltipla ajustada para os fatores de risco conhecidos para a DRC terminal (sexo, idade, raça, doença de base, tempo de hipertensão e tempo de diabetes mellitus), confirmam a análise dos dados crus, mantendo maior razão de chance de DRC terminal e TRS entre os “casos”, mesmo após o balanceamento para estes fatores de risco. Em outras palavras, os dados do presente estudo indicam que tanto na hipertensão arterial como no diabetes mellitus tipo 2 a predisposição familiar é um fator de risco independente para que ocorra comprometimento renal. Esta é mais uma explicação para a grande prevalência destas doenças como causas de DRC terminal em todo o mundo¹⁻⁶. Há pelo menos duas décadas são descritas várias características fisiopatológicas comuns a estas doenças, inclusive genéticas, sendo frequente a concomitância de ambas, comumente diagnosticada como síndrome metabólica¹⁸.

Diferentemente do que se tem observado nos EUA, não encontramos em nossa amostra populacional maior predisposição à DRC terminal em pretos ou pardos^{11,12,19,20}. Uma possível explicação é que a segregação dos genes ligados à hipertensão arterial e diabetes tipo 2 seja independente da raça, ou até que sejam segregados em conjunto, impossibilitando a identificação da importância deles em separado.

O estudo não exclui a possibilidade de que hábitos culturais comuns ou a situação socioeconômica possam também explicar a agregação familiar. As publicações são contraditórias neste sentido, pois há estudos sugerindo que o baixo nível socioeconômico e a falta de acesso aos cuidados de saúde estão associados à maior prevalência de DRC terminal, enquanto outros não encontraram tal associação e reforçam que a predisposição familiar genética deve ser o fator mais importante para a agregação familiar²⁰⁻²³. Neste contexto, estudos recentes têm procurado identificar e têm encontrado alguns genes candidatos que expliquem a predisposição familiar à doença renal crônica, tanto na hipertensão arterial como no diabetes mellitus²⁴⁻²⁶.

Estudos anteriores nos permitem eleger como pontos estratégicos da intervenção preventiva nesta população de risco, a avaliação periódica da pressão arterial, da glicemia, da creatinina plasmática e da proteinúria e, quando esta for negativa, a dosagem da albuminúria²⁷⁻³¹.

Em conclusão, este estudo confirma a hipótese inicial de que existe agregação familiar da DRC em indivíduos com hipertensão arterial e/

ou diabetes mellitus tipo 2, indicando, em amostra populacional brasileira, que a predisposição familiar é um fator de risco independente para o comprometimento renal nestas doenças. Esta informação é muito importante para os portadores de hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus tipo 2, assim como para os profissionais de saúde que os atendem, pois os familiares diretos de indivíduos com DRC devem ser os alvos preferenciais para a investigação diagnóstica e intervenções visando a prevenção primária e secundária da DRC terminal. Nesta linha de atenção é fundamental identificar nos familiares de primeiro e segundo grau de pacientes portadores de DRC se, além do componente familiar, existem outros fatores de risco para DRC presentes, estabelecendo-se o controle e a prevenção. Além dos já discutidos habituais vieses de seleção próprios de estudos do tipo caso-controle, a principal limitação do presente estudo é seu caráter regional, não se podendo extrapolar os resultados para um país de dimensões e características epidemiológicas continentais. Entretanto, espera-se que os resultados possam estimular a realização de estudos correlatos em outras regiões do Brasil.

Colaboradores

FA Almeida, GS Ciambelli, AL Bertoco, MM Jurado, GV Siqueira, EA Bernardo, MV Pavan e RJ Gianini participaram igualmente de todas as etapas de elaboração do artigo.

Agradecimentos

Agradecemos ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PIBIC-PUC/SP-CNPq) pela concessão de bolsas de iniciação científica aos alunos participantes do estudo.

Referências

1. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Definition, identification, and prediction of CKD progression. *Kidney Int* 2012; (Supl. 3):63-72.
2. U.S. Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013. [acessado 2013 out 9]. Disponível em: <http://www.usrds.org/reference.aspx>
3. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DR. Diálise crônica no Brasil - Relatório do censo brasileiro de diálise, 2011. *J Bras Nefrol* 2012; 34(3):272-277.
4. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Other complications of CKD: CVD, medication dosage, patient safety, infections, hospitalizations, and caveats for investigating complications of CKD. *Kidney Int* 2012; (Supl. 3):91-111.
5. Sesso R, Gordon P. Dados disponíveis sobre a doença renal crônica no Brasil. *J Bras Nefrol* 2007; 29(Supl. 1):9-12.
6. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DR. Relatório do censo brasileiro de diálise de 2010. *J Bras Nefrol* 2011; 33(4):442-447.

7. World Kidney Day. [acessado 2013 out 8]. Disponível em: <http://www.worldkidneyday.org>
8. Dia Mundial do Rim 2013. [acessado 2013 out 8]. Disponível em: http://www.sbn.org.br/index.php?Noticia&pagina=&dado_id=1420
9. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 2009; 60:321-337.
10. Zunino D. Glomerulopatias hereditárias. In: Riella MC, organizador. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrolíticos*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2010. p. 754-764.
11. Freedman BI, Soucie JM, McClellan WM. Family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(12):1942-1945.
12. Freedman BI, Volkova NV, Satko SG, Krisher J, Jurkovic C, Soucie JM, McClellan WM. Population-based screening for family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *Am J Nephrol* 2005; 25(6):529-535.
13. Lei HH, Perneger TV, Klag MJ, Whelton PK, Coresh J. Familial aggregation of renal disease in a population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(7):1270-1276.
14. Madeira EPQ, Santos OR, Santos SFF, Silva LA, Innocenzi AM, Santoro-Lopes G. Familial aggregation of end-stage kidney disease in Brazil. *Nephron* 2002; 91(4):666-670.
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Conceitos*. [acessado 2013 out 6]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/indicadoresminimos/conceitos.shtm>
16. Schlesselman JJ. *Case-control studies*. Oxford: Oxford University Press Inc; 1982.
17. Wei X, Li Z, Chen W, Mao H, Li Z, Dong X, Tan J, Ling L, Chen A, Guo N, Yu X. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in first-degree relatives of chronic kidney disease patients in Southern China. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17(2):123-130.
18. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16):1640-1645.
19. Bergman S, Key BO, Kirk KA, Warnock DG, Rostant SG. Kidney disease in the first-degree relatives of African-Americans with hypertensive end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(3):341-346.
20. Byrne C, Nedelman J, Luke RG. Race, socioeconomic status, and the development of end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1994; 23(1):16-22.
21. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Race and end-stage renal disease (socioeconomic status and access to health care as mediating factors). *Arch Intern Med* 1995; 155(11):1201-1208.
22. Ward MM. Socioeconomic status and the incidence of ESRD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(4):563-572.
23. Song EY, McClellan WM, McClellan A, Gadi R, Hadley AC, Krisher J, Clay M, Freedman BI. Effect of community characteristics on familial clustering of end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 2009; 30(6):499-504.
24. Kao WH, Klag MJ, Meoni LA, Reich D, Berthier-Schaad Y, Li M, Coresh J, Patterson N, Tandon A, Powe NR, Fink NE, Sadler JH, Weir MR, Abboud HE, Adler SG, Divers J, Iyengar SK, Freedman BI, Kimmel PL, Knowler WC, Kohn OF, Kramp K, Leehy DJ, Nicholas SB, Pahl MV, Schelling JR, Sedor JR, Thornley-Brown D, Winkler CA, Smith MW, Parekh RS; Family Investigation of Nephropathy and Diabetes Research Group. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat Genet* 2008; 40(10):1185-1192.
25. Freedman BI, Parekh RS, Linda Kao WH. Genetic basis of nondiabetic end-stage renal disease. *Semin Nephrol* 2010; 30(2):101-110.
26. Bowden DW, Freedman BI. The challenging search for diabetic nephropathy genes. *Diabetes* 2012; 61(8):1923-1924.
27. de Jong PE, Brenner BM. From secondary to primary prevention of progressive renal disease: the case for screening for albuminuria. *Kidney Int* 2004; 66(6):2109-2018.
28. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, Jong PE, Coresh J; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El-Nahas M, Eckardt KU, Kasiske BL, Wright J, Appel L, Greene T, Levin A, Djurdjev O, Wheeler DC, Landray MJ, Townsend JN, Emberson J, Clark LE, Macleod A, Marks A, Ali T, Fluck N, Prescott G, Smith DH, Weinstein JR, Johnson ES, Thorp ML, Wetzels JF, Blankestijn PJ, van Zuilen AD, Menon V, Sarnak M, Beck G, Kronenberg F, Kollerits B, Froissart M, Stengel B, Metzger M, Remuzzi G, Ruggenenti P, Perna A, Heerspink HJ, Brenner B, de Zeeuw D, Rossing P, Parving HH, Auguste P, Veldhuis K, Wang Y, Camarata L, Thomas B, Manley T. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79(12):1331-1340.
29. Hellemons ME, Denig P, de Zeeuw D, Voorham J, Lambers Heerspink HJ. Is albuminuria screening and treatment optimal in patients with type 2 diabetes in primary care? Observational data of the GIANTT cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28():706-715.
30. Hoerger TJ, Wittenborn JS, Zhuo X, Pavkov ME, Burrows NR, Eggers P, Jordan R, Saydah S, Williams DE. Cost-effectiveness of screening for microalbuminuria among African Americans. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(12):2035-2041.
31. Low eGFR and high albuminuria predict end stage kidney disease and death at all ages. *BMJ* 2012; 345:e7478.

Artigo apresentado em 09/04/2014

Aprovado em 19/06/2014

Versão final apresentada em 21/06/2014