

Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise

Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis

Autores

Marcus Gomes Bastos¹

Gianna Mastroianni Kirsztajn¹

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Brasil.

RESUMO

Atualmente, é amplamente aceita a definição da doença renal crônica (DRC) que se baseia em alterações na taxa de filtração glomerular e/ou presença de lesão parenquimatosa mantidas por pelo menos três meses. Embora os critérios para diagnóstico de DRC estejam agora bem mais claros, a proporção de pacientes com DRC em estágio avançado vista pela primeira vez por nefrologista imediatamente antes do início de tratamento dialítico ainda é inaceitável. O diagnóstico precoce e o encaminhamento imediato para o nefrologista são etapas essenciais no manuseio desses pacientes, pois possibilitam a educação pré-diálise e a implementação de medidas preventivas que retardam ou mesmo interrompem a progressão para os estágios mais avançados da DRC, assim como diminuem morbidade e mortalidade iniciais. Nesta revisão, discutimos a complexidade da DRC, a multiplicidade de intervenções atualmente recomendadas na sua prevenção secundária e diferentes modelos de prestação de cuidados à saúde, além de examinarmos o racional do atendimento interdisciplinar e a evolução dos pacientes seguidos em clínicas que já adotaram esse modelo.

Palavras-chave: doença renal crônica, insuficiência renal crônica, taxa de filtração glomerular, referência e consulta, diagnóstico precoce, proteinúria, clínica de atenção interdisciplinar.

[J Bras Nefrol 2011;33(1): 93-108]©Elsevier Editora Ltda.

ABSTRACT

At present, chronic kidney disease (CKD) is broadly defined on the basis of changes in the glomerular filtration rate and/or the presence of parenchymal damage present for at least 3 months. Although the diagnosis of CKD is now quite straightforward, the proportion of patients with end-stage renal disease seen by a nephrologist for the first time immediately before the initiation of dialysis is still unacceptable. Early diagnosis and immediate nephrology referral are key steps in management because enable predialysis education, allow implementation of preventive measures that delay or even halt progression of CKD to end stage renal disease, as well as decrease initial morbidity and mortality. In this review, we discuss the complexity of CKD and the multiplicity of interventions currently recommended in its secondary prevention, different models of healthcare delivery, and examine the rational and outcomes of patients followed in interdisciplinary care clinics.

Keywords: chronic kidney disease, chronic kidney failure, referral and consultation, early diagnosis, glomerular filtration rate, proteinuria, interdisciplinary care model.

Data de aprovação: 27/01/2011

Correspondência para:

Marcus G. Bastos
NIEPEN - UFJF
Rua José Lourenço Kelmer
1.300, São Pedro
Juiz de Fora – MG – Brasil
CEP: 36036-330
E-mail:
marcusgb@terra.com.br

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

INTRODUÇÃO

A nefrologia tem passado por grandes mudanças desde o início dos anos 60, quando emergiu como especialidade médica. Inicialmente, o foco da nefrologia foi a terapia renal substitutiva (TRS) – diálise e transplante renal – como forma estabelecida de tratamento para os pacientes que evoluíam para doença renal crônica em estágio terminal (DRET) (DRET). Foi quando proliferaram os vários programas de TRS, tanto na rede de saúde pública como na rede privada. A Nefrologia brasileira rapidamente alcançou os níveis de excelência internacionais. Contudo, nesse período, muito pouca atenção foi dada às medidas preventivas de perda da taxa de filtração glomerular (TFG).

A partir da década passada, ficou evidente que a progressão da Doença Renal Crônica (DRC) em pacientes com diferentes patologias renais (e sob cuidado dos nefrologistas) poderia ser retardada ou até interrompida com medidas tais como controle rigoroso da pressão arterial, emprego de medicamentos que bloqueiam o eixo renina-angiotensina-aldosterona (ERAA), só para mencionar algumas.¹ Paralelamente a estas observações, foram publicados estudos populacionais e em grupos de risco para DRC, quando se demonstrou que a prevalência da doença era muito maior do que conhecido anteriormente.¹ Estas observações despertaram a atenção das comunidades nefrológicas internacionais e brasileira que, de diferentes maneiras, iniciaram ações para lidar com o problema da DRC, considerada a grande epidemia deste milênio.

EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC tem recebido cada vez mais atenção da comunidade científica internacional, já que sua elevada prevalência vem sendo demonstrada em estudos recentes. Particularmente significativa é a análise transversal do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), conduzida entre 1999 e 2004, que envolveu uma amostra representativa da população de adultos não institucionalizados dos EUA, com 20 anos de idade ou mais ($n = 13.233$). A prevalência da DRC foi determinada com base na presença de albuminúria persistente ($> 30 \text{ mg/g}$) e diminuição na TFG estimada usando a equação abreviada do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), reexpressa para creatinina sérica padrão. Essa análise revelou que aproximadamente 13% da população adulta dos EUA tem DRC estágios 1 a 4.²

No Brasil, estudos epidemiológicos abrangentes sobre DRC que empregam a nova definição da doença ainda não foram realizados. Entretanto, um estudo

sobre TRS baseado em dados coletados em janeiro de 2009 revelou que havia 77.589 pacientes em diálise no Brasil e que a prevalência e a incidência de DRET correspondiam a cerca de 405 e 144 por milhão na população, respectivamente.³ Enquanto o número de brasileiros nos diferentes estágios pré-diálise da DRC não foi conhecido com exatidão, uma análise dos dados laboratoriais de adultos utilizando a nova definição de DRC revelou que 2,3% dos indivíduos avaliados tinham $\text{TFG} < 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ou DRC estágios 3B, 4 e 5. Extrapolando-se esses resultados para a população adulta brasileira, sugere-se que cerca de 2,9 milhões de brasileiros teriam um terço ou menos da TFG dos indivíduos normais.⁴

DEFINIÇÃO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA

Em 2002, a Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI), patrocinada pela National Kidney Foundation, publicou uma diretriz sobre DRC que compreendia avaliação, classificação e estratificação de risco.¹ Nesse importante documento, uma nova estrutura conceitual para o diagnóstico de DRC foi proposta e aceita mundialmente nos anos seguintes. A definição é baseada em três componentes: (1) um componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal); (2) um componente funcional (baseado na TFG) e (3) um componente temporal.¹ Com base nessa definição, seria portador de DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresentasse $\text{TFG} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ou a $\text{TFG} > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (por exemplo, proteinúria) presente há pelo menos 3 meses.

A KDOQI¹ também sugeriu que a DRC deveria ser classificada em estágios baseados na TFG, como mostrado na Tabela 1. Proteinúria (ou albuminúria) é apresentada como marcador de dano renal na tabela, já que é mais frequentemente utilizada para esse fim; mas outros marcadores de dano renal também podem ser empregados, tais como outras alterações na urina (por exemplo, hematúria glomerular), imagens ultrassonográficas anormais (por exemplo, cistos na doença renal policística do adulto) ou alterações histopatológicas vistas em biópsias renais (por exemplo, alterações glomerulares com ou sem envolvimento túbulo-intersticial). Esse sistema de classificação da DRC é útil, porque padroniza a terminologia, evitando dessa forma a ambiguidade e a sobreposição dos termos que estão atualmente em uso. Isso por sua vez facilita a comunicação entre os profissionais de saúde envolvidos no cuidado ao paciente.

Tabela 1 ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA PROPOSTO PELO KDOQI¹ E ATUALIZADO PELO *NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CHRONIC CONDITION*¹⁰³

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

*mL/min/1,73m².

OTIMIZAÇÃO DOS CUIDADOS AO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

O tratamento ideal da DRC é baseado em três pilares de apoio: 1) diagnóstico precoce da doença, 2) encaminhamento imediato para tratamento nefrológico e 3) implementação de medidas para preservar a função renal.

DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA

A ausência de sintomas nos pacientes que se encontram nos estágios iniciais da DRC exige que os médicos mantenham sempre um nível adequado de suspeição, especialmente naqueles pacientes com fatores de risco médico ou sociodemográfico para DRC. Como mencionado anteriormente, alterações funcionais, principalmente na TFG, são um importante componente no diagnóstico e classificação da DRC.

A TFG é a melhor medida geral da função renal e a mais facilmente compreendida pelos médicos e pacientes. Ela é definida como a capacidade dos rins de eliminar uma substância do sangue e é expressa como o volume de sangue que é completamente depurado em uma unidade de tempo. Normalmente, o rim filtra o sangue e elimina os produtos finais do metabolismo protéico, enquanto preserva solutos específicos, proteínas (particularmente albumina) e componentes celulares. Na maioria das doenças renais progressivas, a TFG diminui com o tempo como resultado da diminuição no número total de néfrons ou redução na TFG por néfron, decorrentes de alterações fisiológicas e farmacológicas na hemodinâmica glomerular. A TFG pode estar reduzida bem antes do início dos sintomas e se correlaciona com a gravidade da DRC.^{1,5,6} A ocorrência do aumento na pressão de filtração ou de hipertrofia glomerular explica a observação de TFG estável ou quase normal, mesmo quando o número de néfrons é reduzido. Isso é algumas vezes observado na nefropatia diabética

inicial, quando a TFG pode apresentar um aumento de até 40% acima do valor normal.⁷

A melhor, e de fato, a única maneira correta de medir a TFG é determinar o *clearance* de substâncias exógenas como a inulina, iotalamato-I¹²⁵, EDTA (Ácido etilenodiaminotetraacético), DTPA-Tc^{99m} (ácido dietilenotriaminopentácético marcado com tecnécio^{99m}) ou iohexol. Esses agentes preenchem o critério de marcador ideal de filtração, já que são excretados do corpo via filtração glomerular e não estão sujeitos a secreção e/ou reabsorção quando passam através dos túbulos renais.⁸ Como essas substâncias não estão presentes na circulação e, conseqüentemente, precisam ser infundidas, a medida desses *clearances* é difícil, requer tempo do paciente e da equipe clínica e tem sido utilizada em geral de forma restrita, para fins de pesquisa ou em condições patológicas específicas nas quais as técnicas de *clearance* mais simples não oferecem informações suficientes para guiar as decisões médicas.

Na prática clínica, a TFG é avaliada por meio da mensuração de níveis de substâncias que são normalmente produzidas pelo corpo. A uréia, o primeiro marcador endógeno utilizado, não é completamente confiável, já que seus níveis são mais vulneráveis a mudanças por razões não relacionadas com a TFG. Uma dieta com alto consumo de proteínas, destruição tecidual, hemorragia gastrointestinal de grande monta e terapia com corticosteróides podem determinar um aumento nos níveis de uréia plasmática, enquanto uma dieta pobre em proteínas e doença hepática podem levar a uma redução. Além disso, 40-50% da uréia filtrada pode ser reabsorvida pelos túbulos, embora a proporção esteja reduzida na insuficiência renal avançada.^{5,9}

Até pouco tempo, a creatinina plasmática era considerada o marcador endógeno cujo perfil mais se assemelhava àquele de uma substância endógena ideal para medir a TFG. A creatinina é quase

exclusivamente um produto do metabolismo da creatina e da fosfocreatina no músculo esquelético, embora a ingestão de carne também possa contribuir levemente para os níveis dessa substância no sangue. Sua geração é relativamente constante durante o dia e diretamente proporcional à massa muscular.^{5,9} A creatinina é livremente filtrada nos glomérulos e não é reabsorvida, mas até 15% dela são ativamente secretados pelos túbulos. É importante lembrar que cromógenos não creatinina também são detectados quando o método clássico do picrato alcalino é utilizado, o que superestima os níveis séricos de creatinina. As duas maiores limitações para utilizar a creatinina como marcador da TFG são: 1) Como a creatinina é produzida nos músculos, a creatinina sérica depende da massa muscular e deveria ser ajustada para fatores relacionados à massa muscular quando usada como parâmetro para determinação da TFG; e 2) a relação inversa da creatinina com a TFG não é uma relação direta, o que significa que o nível de creatinina só aumentará após a TFG ter decaído para cerca de 50%-60% de seu nível normal.^{10,11} Assim, o uso isolado da creatinina sérica para estimar a TFG é insatisfatório e leva a atrasos no diagnóstico e no tratamento da DRC.^{1,6,10}

Clinicamente, o método mais utilizado para obter informações sobre a TFG é a depuração de creatinina, com coleta de urina ao longo de 24 horas, no qual a excreção de creatinina urinária em 24 horas é dividida pela concentração de creatinina sérica. Infelizmente, depuração de creatinina não preenche o critério de um marcador ideal para TFG, já que, como mencionado anteriormente, a creatinina é excretada não somente via filtração glomerular, mas também via secreção no túbulo proximal.^{1,5,9} Entretanto, o principal problema com depuração de creatinina é a necessidade de coletar urina por 24 horas, que é inconveniente para os pacientes e, portanto, as coletas são frequentemente imprecisas. Isso é particularmente verdadeiro em algumas situações clínicas (por exemplo, indivíduos muito idosos ou com deficiência cognitiva). Atualmente, a determinação da TFG pela depuração de creatinina é recomendada, quando a TFG for > 60 mL/min, em extremos de idade e tamanho corporal, desnutrição grave, obesidade, doença do aparelho musculoesquelético, paraplegia ou quadriplegia, dieta vegetariana, função renal com alterações rápidas e cálculo de ajuste de dosagem de medicamentos potencialmente nefrotóxicos.^{1,9}

Para contornar algumas das limitações encontradas na determinação da TFG através da creatinina sérica ou da depuração de creatinina, várias

fórmulas destinadas a estimar a TFG têm sido publicadas. Essas fórmulas usam variáveis demográficas e clínicas conhecidas como substitutos para os fatores fisiológicos não mensurados que afetam o nível de creatinina sérica. As fórmulas mais comumente utilizadas são as de Cockcroft e Gault (CG),¹² MDRD¹³ e CKD-EPI.¹⁴

A fórmula CG foi a primeira dessas equações a ganhar aceitação e estima a depuração de creatinina. Em sua descrição original, a equação CG baseou-se na excreção urinária de creatinina em homens caucasianos hospitalizados, com idade de 18 a 92 anos, e com função renal normal. Não foi padronizada para uma área de superfície corporal de $1,73$ m² e uma correção para mulheres foi necessária.¹² Ela sistematicamente superestima a TFG, porque a secreção de creatinina tubular e o aumento no peso devido à obesidade ou sobrecarga de fluidos não são levados em consideração.

A equação do MDRD para estimativa da TFG foi originalmente desenvolvida com base nos dados do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) em pacientes com DRC e não incluiu indivíduos saudáveis. O padrão-ouro usado no desenvolvimento da equação MDRD foi o *clearance* de iotalamato-I²⁵ e, portanto, ela estima a TFG (em mL/min/1,73m²) e não a depuração de creatinina.¹³ Em sua versão original, a equação MDRD requer determinações de albumina e uréia nitrogenada séricas. Atualmente, uma fórmula do MDRD abreviada com “quatro variáveis” tem sido recomendada, porque seu desempenho é tão bom quanto a equação inicial.¹⁵ A TFG calculada com a equação do MDRD e a TFG real são muito próximas para resultados < 60 mL/min/1,73m², enquanto a TFG excede a taxa estimada por um valor pequeno quando a TFG é > 60 mL/min/1,73m².¹⁶⁻¹⁸

O grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) recentemente desenvolveu, a partir de coorte que incluiu indivíduos com e sem DRC, uma nova equação que é uma variação da fórmula do MDRD.¹⁴ A equação, denominada de CKD-EPI usa as mesmas quatro variáveis que a equação do MDRD, mas, comparativamente, apresenta melhor desempenho e previsão de risco. As observações de menor viés e maior acurácia da equação CKD-EPI, particularmente nas faixas de TFG > 60 mL/min/1,73 m², do estudo MDRD para uso clínico de rotina.¹³

Atualmente, as fórmulas para avaliação da TFG estão disponíveis em programas para *palmtops*, computadores e *i-phones* e estão amplamente disseminadas na internet (por exemplo, em *websites* da Sociedade Brasileira de Nefrologia e da *National Kidney Foundation*). Entretanto, a maioria dos

profissionais, particularmente aqueles que trabalham em clínicas de atenção primária à saúde ainda não tem acesso imediato a esses equipamentos de computação e precisa calcular a TFG manualmente. Esse processo de certa forma tedioso e que demanda tempo desencoraja os profissionais da saúde, particularmente aqueles que não são nefrologistas, em avaliar a TFG de forma rotineira e, assim, pode atrasar o diagnóstico e o encaminhamento nefrológico. Para contornar essa situação, recentemente desenvolvemos duas tabelas, uma para mulheres e outra para homens, que permitem que os profissionais de saúde estimem a TFG imediatamente assim que tiverem em mãos o nível de creatinina sérica e a idade do paciente.¹⁹ Essas tabelas são baseadas na fórmula do estudo MDRD de quatro variáveis,¹⁴ na qual o componente etnia negra (importante para estimar a TFG na população negra dos EUA, mas sem impacto na população brasileira) foi excluída. As tabelas mostram os valores de TFG que correspondem a valores específicos de creatinina sérica nos limites 0,5-5,0 mg/dL e nas faixas etárias de 18 a 80 anos. Além disso, os diferentes estágios da DRC são indicados por cores diferentes, facilitando, assim, o estadiamento da DRC.¹⁸ Embora reconheçamos que a equação do estudo MDRD ainda não foi validada de forma definitiva no Brasil, sugerimos o uso dessas tabelas no atendimento primário à saúde e entre os não nefrologistas, como ferramenta para facilitar o diagnóstico precoce da DRC.

Finalmente, é importante mencionar o interesse recente pela cistatina C como marcador endógeno da TFG. A cistatina C é uma proteína básica não glicosilada, com baixa massa molecular (13 kD) que faz parte da superfamília de inibidores de protease de cisteína. Ela é produzida por todas as células nucleadas, é livremente filtrada no glomérulo e é reabsorvida e catabolizada pelas células epiteliais tubulares; somente pequenas quantidades são excretadas na urina. Consequentemente, embora a cistatina C seja filtrada pelos glomérulos, seu *clearance* urinário não pode ser medido, o que torna o estudo dos fatores que afetam seu *clearance* e geração difíceis de realizar. Além disso, há evidência preliminar de que os níveis séricos de cistatina C são influenciados pelo uso de corticosteróides²⁰ e estão relacionados a idade, sexo, peso, altura, tabagismo e nível de proteína C reativa, mesmo após o ajuste para a depuração da creatinina.²¹ No momento, o papel clínico para a mensuração da cistatina C ainda não foi elucidado, mas ainda existe a possibilidade de que ela venha a ser um marcador útil de disfunção renal precoce, como parte de programas de rastreamento. Devido ao fato de a cistatina C não

depender da massa muscular, ela parece ser mais sensível do que a equação do estudo MDRD no diagnóstico precoce da DRC,²² particularmente na população de idosos.²³ Além disso, tem-se sugerido que a cistatina C pode ter um papel na previsão de pacientes com DRC com maior risco de complicações.²⁴

A definição de DRC também é baseada na documentação do dano renal parenquimatoso. Como mencionado anteriormente, a albuminúria é o principal marcador do dano renal parenquimatoso. A albuminúria ou a proteinúria (albuminúria > 300 mg/dia) pode ser determinada pelo teste com fitas reagentes, que é de baixo custo e de fácil aplicação, embora seja importante reconhecer que o teste é não específico, semiquantitativo e não se mostra sensível o suficiente para detectar níveis de albumina < 300 mg/L. Quando a proteinúria é detectada, o próximo passo é a sua quantificação, o que pode ser feito na urina de 24 horas ou em uma amostra de urina isolada (nesse caso, a concentração de proteinúria ou albuminúria é dividida pela concentração de creatinina urinária, a fim de corrigir para a variação no volume urinário).²⁵ Os indivíduos que pertencem ao grupo de risco para DRC, mas apresentam resultado negativo para proteinúria no teste com fita reagente, deveriam ser testados com relação à presença de microalbuminúria, o que pode ser feito com vários métodos, atualmente disponíveis, que utilizam anticorpos (radioimunoensaio, turbidimetria, nefelometria e ELISA) ou cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), que medem não somente a albumina imunorreativa, mas também a albumina intacta não imunoreativa.²⁶

Na Figura 1, propomos um procedimento de triagem baseado na TFG estimada e na medida de albuminúria.²⁷

O teste com fita reagente também pode detectar outras anormalidades na urina. Por exemplo, um teste positivo para sangue oculto pode ser devido à presença de hematúria e impõe um estudo confirmatório, preferivelmente com microscopia de contraste de fase.²⁸ Outras anormalidades, tais como bacteriúria, piúria e glicosúria podem dar indícios de qual seria a causa subjacente da DRC.

ENCAMINHAMENTO PRECOCE PARA TRATAMENTO NEFROLÓGICO

O segundo pilar de apoio do tratamento ideal para a DRC é o encaminhamento imediato de pacientes para acompanhamento pelo nefrologista ou pela equipe de nefrologia. A literatura tem muitos exemplos de cuidados subótimos à DRC fornecidos por outros

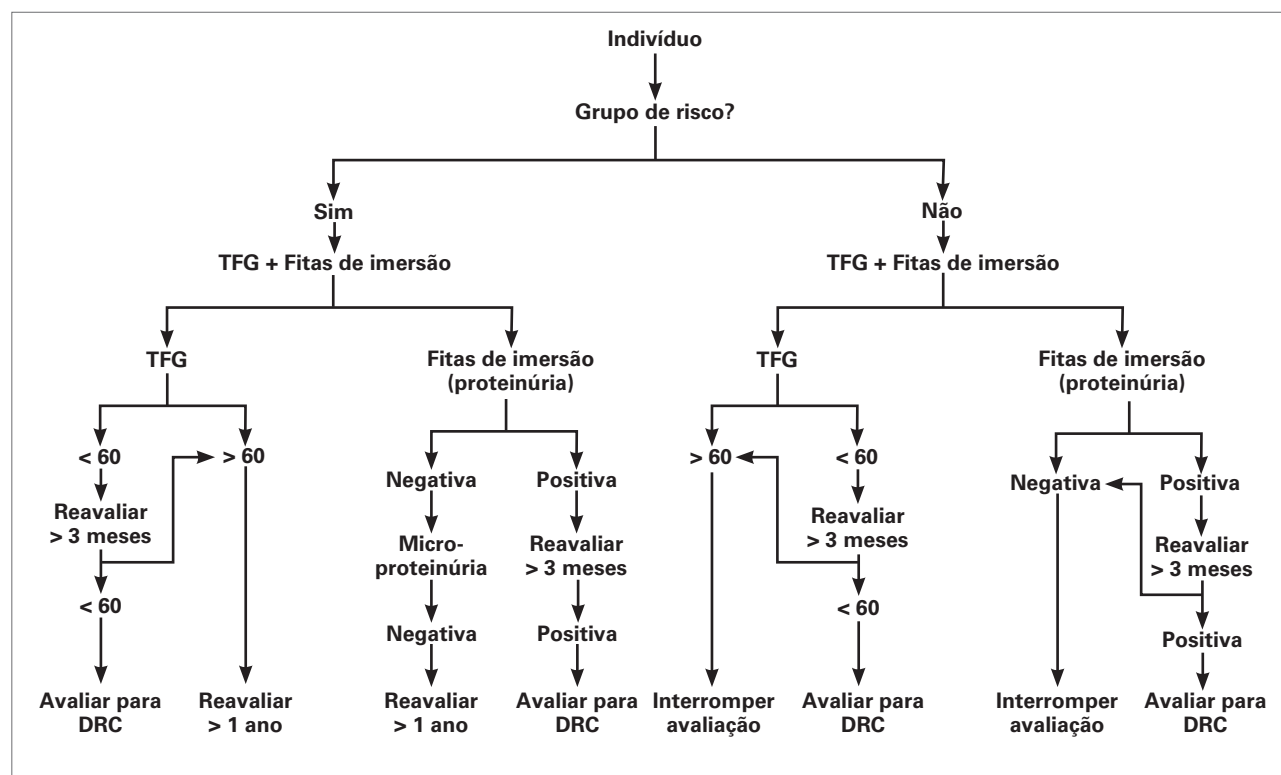
especialistas médicos antes do encaminhamento para o atendimento nefrológico. Por exemplo, Roubicek *et al.*²⁹ compararam pacientes com DRC que haviam sido encaminhados precocemente (EP) ao nefrologista, definido por período ≥ 16 semanas antes do início da diálise, e aqueles com encaminhamento tardio (ET), definido por < 16 semanas e seguimento antes do início da diálise. Foi observado que, comparados aos pacientes com ET, os pacientes com EP passavam menos dias no hospital após a diálise ser iniciada, tinham menor probabilidade de necessitar de diálise de urgência, melhor controle da pressão arterial e menos edema agudo de pulmão. Eles também apresentavam maior probabilidade de iniciar a diálise com um acesso vascular permanente e, sendo assim, tinham menor probabilidade de necessitar de um acesso venoso central temporário. Além disso, os pacientes com ET tinham maior probabilidade de morrer no primeiro ano de diálise do que os pacientes com EP.³⁰

Em um estudo mais recente, McLaughlin *et al.*³¹ avaliaram o custo financeiro do tratamento da DRC em pacientes que foram encaminhados precoce ou tardiamente ao nefrologista. Os desfechos desse estudo foram custo total do atendimento ao paciente, anos de vida dos pacientes, anos de vida livre

de TRS e dias de hospitalização. Para os grupos com encaminhamento precoce e tardio, os custos médios totais em cinco anos foram US\$87.711,00 e US\$110.056,00, respectivamente; as médias dos anos de vida dos pacientes foram 3,53 e 3,36 anos, respectivamente, e os anos de vida dos pacientes livres de TRS foram 2,18 e 1,76 anos, respectivamente. Além disso, pacientes com acompanhamento nefrológico precoce passaram metade do tempo no hospital (25 dias) quando comparados àqueles encaminhados tardiamente (41 dias). Finalmente, tem-se mostrado que os pacientes apresentam maior probabilidade de progredir para óbito durante o primeiro ano de diálise quando são encaminhados tardiamente ao nefrologista.³⁰

Esses achados enfatizam a importância de lembrar e encorajar outros profissionais da saúde, especialmente cardiologistas, endocrinologistas, clínicos gerais, urologistas e geriatras, que frequentemente lidam com pacientes em risco para DRC, de encaminhar pacientes para acompanhamento conjunto com um nefrologista ou equipe especializada em nefrologia o mais rápido possível. Isso é particularmente importante nos casos em que déficit de função renal e proteinúria de grande monta (> 1 g/dia) já estão presentes. Os benefícios potenciais do

Figura 1. Fluxograma para o diagnóstico de doença renal crônica.



TFG: taxa de filtração glomerular em mL/min/1,73m²; DRC: doença renal crônica.

encaminhamento precoce incluem a identificação e o tratamento das causas reversíveis da insuficiência renal; o diagnóstico e correção de fatores que pioram a função renal (por exemplo, o uso de agentes nefrotóxicos); a estabilização da TFG; a identificação e a correção de grandes complicações e as morbidades mais prevalentes na DRC; e a obtenção de melhores parâmetros bioquímicos, psicológicos e físicos no início da TRS.^{1,6}

IMPLEMENTAÇÃO DE MEDIDAS PARA PRESERVAR A FUNÇÃO RENAL

O terceiro pilar de apoio do tratamento ideal da DRC é a implementação de medidas nefroprotetoras. O curso da DRC é frequentemente assintomático, até que a doença atinge seu estágio avançado, o que resulta na busca de cuidados médicos por parte do paciente quando ele ou ela já apresenta uma ou mais complicações da doença e/ou comorbidades. Não se sabe ainda quantos pacientes com DRC evoluirão para DRET e quais pacientes apresentam maior risco de necessitar de TRS. Entretanto, é razoável concluir que as intervenções que diminuem ou estabilizam a progressão da DRC e previnem a ocorrência de DRET terão maior impacto se forem implementadas precocemente. Além disso, é sempre importante enfatizar que o tratamento bem-sucedido da doença de base também é muito importante na prevenção de DRET.

Claramente, a probabilidade de progressão da DRC é determinada por interações complexas que envolvem vários fatores clínicos, ambientais e genéticos. Os principais fatores clínicos são idade, sexo, diabetes, hipertensão, proteinúria, anemia, complicações metabólicas, obesidade, tabagismo e dislipidemia.

Sabe-se, por exemplo, que as etiologias mais comuns das nefropatias que determinam DRC e DRET têm tendências familiares. Assim, é imperativo que os nefrologistas e médicos da atenção primária à saúde identifiquem esses indivíduos que têm na família um parente com DRC avançada, particularmente aqueles que precisam de diálise ou transplante renal, já que esses indivíduos são particularmente propensos a desenvolver doenças do parênquima renal. De fato, um estudo de pacientes dialisados incidentes mostrou que 20% deles relataram ter um parente de primeiro ou segundo grau com DRET, e histórico familiar positivo foi mais comum em pacientes com doença renal diabética ou DRC decorrente de glomerulonefrite do que naqueles com DRC associada à hipertensão ou outras causas.³² Assim, enquanto os genes para insuficiência renal não forem identificados, é razoável que o histórico familiar possa servir como marcador de risco para futura doença renal.

Atualmente, há tratamentos efetivos que reduzem a perda da função renal e podem servir para a prevenção primária da DRC. Por exemplo, um estudo de pacientes hipertensos com diabetes tipo 2 sem nefropatia revelou que, comparados com outros medicamentos anti-hipertensivos, o tratamento com inibidor de enzima conversora da angiotensina (IECA), ao longo de um período de seguimento de 48 meses, diminuiu em 50% a ocorrência de microalbuminúria, um marcador de DRC.³³

Mas a realidade do dia a dia do nefrologista no que tange a mudar o curso natural da DRC ainda está no nível de prevenção secundária. É de grande importância que a pressão arterial (PA) de pacientes com DRC seja controlada de forma rigorosa, pois isso minimizará a progressão da DRC e reduzirá o risco

Tabela 2 DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Organização	Recomendação	
	Doença Renal Diabética	Doença Renal não diabética
K/DOKI	ACEI/ARB	ACEI/ARB em caso de proteinúria; sem preferência na ausência de proteinúria
SBN		ACEI/ARB
NICE	ACEI/ARB	ACEI/ARB em caso de proteinúria ou microalbuminúria
CARI	ACEI/ARB	ACEI/ARB
CSN		ACEI/ARB em caso de proteinúria ou microalbuminúria

K/DOKI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative;^{1,37} SBN: Sociedade Brasileira de Nefrologia;⁶ NICE: National Institute of Health and Clinical Excellence;¹⁰³ CARI: Caring for Australasians with Renal Impairment;⁸⁸ CSN: Canadian Society of Nephrology;¹⁰⁴ ACEI: inibidor da enzima conversora de angiotensina; ARB: bloqueador do receptor da angiotensina.

de doença cardiovascular.³⁴ O estudo *Multiple Risk Factor Intervention Trial* respaldou essa observação ao mostrar que a PA mais alta era um fator de risco independente para a progressão para DRET.³⁵ Vale lembrar que a Organização Mundial da Saúde (OMS)³⁶ e o KDOQI³⁷ recomendam, de um modo geral, valores de PA $\leq 130/85$ mmHg ($\leq 140/90$ mmHg em pacientes com mais de 60 anos de idade) como ideais para pacientes com DRC. A Tabela 2 sumariza as recomendações sobre as medidas de PA e medicamentos anti-hipertensivos na DRC.³⁷

Atualmente, a hipertensão na DRC pode ser tratada com vários tipos de medicamentos e não é raro que dois ou mais agentes anti-hipertensivos sejam necessários para se atingir o controle ideal da PA.³⁸ A classe de medicamentos bloqueadores do SRAA é considerada especialmente importante da redução da velocidade de progressão da DRC, com vários estudos recentes mostrando que os inibidores de SRAA efetivamente diminuem a progressão da DRC diabética³⁹ e não diabética.⁴⁰

Outro importante aspecto da progressão da DRC é a ocorrência de proteinúria, ou, mais especificamente, albuminúria. Inicialmente interpretada como simplesmente um indicador de dano glomerular, a albuminúria é atualmente vista como prejudicial ao rim, constituindo-se em um dos principais fatores de risco para a progressão da DRC e doenças cardiovasculares.^{41,42,43} O grau de proteinúria correlaciona-se com a magnitude do dano renal em diferentes modelos animais⁴⁴ e humanos,⁴⁵ e sua redução está associada com a estabilização da TFG.⁴¹ Atualmente, os bloqueadores do SRAA são preferidos a outros medicamentos para tratar DRC diabética e não diabética, porque eles conciliam a redução da proteinúria com um controle muito bom da PA, melhora na inflamação e estabilização da função renal.^{41,46,47}

Ainda não está claro se um controle glicêmico rigoroso é protetor em pacientes com nefropatia diabética, embora valha a pena mencionar que, no estudo de Fioretto *et al.*⁴⁸, alcançar euglicemia após o transplante de pâncreas se associou com a regressão da glomeruloesclerose diabética. De qualquer forma, a maioria dos autores recomenda controle glicêmico adequado como uma estratégia para evitar ou diminuir as complicações macro e microvasculares do diabetes. Em particular, tanto para o diabetes tipo 1⁴⁹, como para o tipo 2⁵⁰, o controle glicêmico intensivo tem sido recomendado para a prevenção primária de microalbuminúria e para diminuir a progressão da microalbuminúria para macroalbuminúria.

Por muitos anos, tem-se reconhecido o efeito adverso da obesidade nos desfechos renais em pacientes com doenças renais primárias em geral,⁵¹ bem como em pacientes com hipertensão e diabetes tipo 2,⁵² as duas causas mais comuns de DRC. A obesidade pode determinar aumento no tamanho glomerular e anormalidades na função glomerular; também pode causar uma forma especial de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), com grave proteinúria e é frequentemente acompanhada por rápida perda da função renal.^{53,54} A reversão da obesidade melhora a albuminúria^{55,56} e a hiperfiltração glomerular em pacientes com obesidade mórbida.⁵⁷ Além disso, um estudo que avaliou o impacto da obesidade na TFG durante 25 anos de acompanhamento revelou que pacientes obesos submetidos à nefrectomia unilateral apresentavam maior perda da função renal do que pacientes não obesos.⁵⁸

A anemia é uma complicação comum em pacientes com DRC e baseado nas evidências, os pacientes com os valores mais baixos de hemoglobina têm desfechos piores do que aqueles com valores mais altos de hemoglobina. A natureza aparentemente robusta dessa associação, apoiada por consequências fisiológicas conhecidas da anemia (incluindo fadiga, intolerância ao exercício, deficiência cognitiva e exacerbação da doença cardiovascular) tem levado a maior parte dos médicos a tratar a anemia em pacientes com DRC. As diretrizes da KDOQI recomendam avaliar os pacientes com relação à anemia se os níveis de hemoglobina (Hb) forem $< 13,5$ g/dL em homens adultos ou $< 12,0$ g/dL em mulheres adultas.⁵⁹ As diretrizes brasileiras recomendam a avaliação se os níveis de Hb forem < 13 g/dL em homens adultos e < 12 g/dL em mulheres e homens com idade > 65 anos.⁶⁰ Ambas diretrizes recomendam avaliar as reservas de ferro, vitamina B12 e os níveis de folato antes de considerar terapia com agentes estimuladores da eritropoiese (AEE). As reservas de ferro são consideradas adequadas se os níveis de ferritina sérica forem > 100 ng/mL e a saturação da transferrina (SATT) $> 20\%$ em pacientes pré-diálise com DRC.

O uso de AEE e os níveis-alvo de Hb têm sido o objeto de muitos estudos e debates. Nos estudos clínicos iniciais, realizados em pacientes em diálise, AEE eram administrados aos pacientes que frequentemente apresentavam níveis muito baixos de Hb (≤ 7 g/dL), e sua anemia era parcialmente corrigida para níveis de Hb entre 10 e 12 g/dL.^{61,62} Esses pacientes experimentaram uma melhora dramática em sua qualidade de vida. Estudos subsequentes expandiram o uso de AEE para pacientes com DRC ainda não submetidos à diálise, que também apresentavam níveis de Hb de 8 g/dL⁶³⁻⁶⁵

e confirmaram que a correção parcial da anemia era alcançada sem causar deterioração na função renal.^{66,67} Vários estudos clínicos prospectivos, entretanto, não forneceram evidências definitivas de que o tratamento da anemia melhora os resultados em pacientes com DRC submetidos à diálise⁶⁸ e naqueles em tratamento conservador.⁶⁹⁻⁷¹ Resta saber como conciliar os achados desses importantes estudos controlados randomizados com aqueles de estudos observacionais que mostraram um efeito totalmente diferente dos níveis de Hb em seus desfechos. Embora ainda não tenhamos uma resposta definitiva a essa pergunta, é importante perceber que a saúde do paciente, o nível de Hb atingido e a dose de AEE usada estão interligados e deveriam ser considerados quando se institui o tratamento da anemia em pacientes com DRC. A esse respeito, é interessante mencionar o estudo recente de Goodkin *et al.*⁷² sobre os efeitos dos níveis de Hb em pacientes submetidos à hemodiálise mantêm naturalmente concentrações mais altas de Hb sem transfusão ou terapia eritropoiética. Comparados com outros pacientes, aqueles com Hb > 12 g/dL e sem terapia eritropoiética apresentavam menor risco de mortalidade não ajustado, o que não foi observado após ajuste completo do modelo (risco relativo, 0,98; IC95%: 0,80 a 1,19). Os autores concluíram que a concentração de Hb que se mantém naturalmente > 12 g/dL não se associa com aumento da mortalidade em pacientes submetidos à hemodiálise.

Com base nesses estudos, *KDOQI Initiative*,⁷³ *European Renal Best Practice guidelines*⁷⁴ e *Food and Drug Administration* (FDA) recomendam uma variação-alvo de Hb de 11 a 12 g/dL ao se prescrever AEE. Mais estudos são necessários para avaliar se a concentração de Hb > 12 g/dL é aceitável e segura em todos os pacientes com DRC sem terapia com AEE.

A hiperfosfatemia estimula diretamente a liberação do paratireoideano (PTH) das glândulas paratireóides e inibe a síntese de 1,25-dihidroxitamina D, o que leva ao hiperparatireoidismo secundário e deficiência de vitamina D ativa. Embora as alterações do metabolismo da vitamina D e o equilíbrio do fosfato são documentados precocemente no curso da DRC, distúrbios graves geralmente ocorrem somente quando o paciente atinge o estágio 3B e estágios superiores da doença (TFG < 45 mL/min por 1,73m²).^{75,76} A principal consequência da hiperfosfatemia e da deficiência de vitamina D é a hipocalcemia, que está associada com anormalidades na homeostase óssea e com aumento da fragilidade óssea e fraturas, conhecidas como osteodistrofia renal.^{77,78} Além disso, o desequilíbrio do produto cálcio-fósforo e do metabolismo da vitamina D

também têm sido associados à calcificação vascular e de tecidos moles, aumento de eventos cardiovasculares e morte.⁷⁹⁻⁸¹ Embora não haja evidência de benefício no longo prazo,⁸² as diretrizes do KDOQI recomendam uma combinação de restrição de fósforo na dieta, quelantes de fósforo e suplementação de vitamina D para manter os níveis séricos de cálcio, fósforo e PTH intacto dentro dos limites-alvo recomendados.⁸³

A DRC está associada com acidose metabólica (AM), mas AM digna de tratamento raramente ocorre até que a TFG diminua a níveis < 30 mL/min/1,73 m².⁷⁶ A acidose metabólica tem efeitos adversos que afetam os ossos, a nutrição e o metabolismo na DRC.⁸⁴ Diretrizes atuais recomendam manter os níveis de bicarbonato sérico ≥ 22 mEq/L para ajudar a prevenir essas complicações. Além disso, dois estudos recentes em seres humanos demonstraram que a correção da acidose metabólica com bicarbonato de sódio⁸⁵ ou citrato de sódio⁸⁶ diminuem a velocidade de progressão da DRC para DRET. Mais estudos são necessários para provar que esse tratamento adjunto promissor e de baixo custo se aplica a pacientes com DRC por diferentes causas, com o fim de retardar a progressão da doença e melhorar o estado nutricional do indivíduo.

Finalmente, é importante mencionar que há outras abordagens terapêuticas cuja efetividade na prevenção da progressão da DRC ainda precisam ser provadas de forma definitiva. Uma delas é a ingestão de proteínas. Embora a restrição à ingestão de proteínas possa reduzir a progressão da DRC diabética e não diabética,⁸⁷ os efeitos clínicos são provavelmente tão pequenos que as diretrizes recomendam dietas com 0,5 g/kg/dia a 1,0 g/kg/dia de proteínas com o objetivo de prevenir a desnutrição⁸⁸ e a sobrecarga diária de ácido⁸⁹ e de fósforo⁹⁰ derivada da ingestão e do catabolismo de proteínas observados com o declínio da função renal. É aconselhável que os pacientes que estejam iniciando uma dieta com baixa ingestão de proteínas apresentem bom estado nutricional e estejam sob os cuidados de uma nutricionista especializada em doença renal.

Não está claro se a hiperlipidemia tem um impacto adverso na progressão da DRC. De forma similar, os efeitos benéficos da estatina sobre a TFG ainda são motivo de controvérsia. Estudos utilizando estatinas mostraram menor perda da função renal em animais⁹¹ e humanos.⁹² Entretanto, enquanto o tratamento com 10 mg e 80 mg de atorvastatina aumentou a TFG de 3,5 mL/min/1,73m² e 5,2 mL/min/1,73m², respectivamente,⁹³ o tratamento com 40 mg de pravastatina não resultou em qualquer mudança na TFG.⁹⁴ O uso das estatinas é tão seguro nos pacientes com DRC quanto na população em geral e seus possíveis efeitos

salutares podem ser o resultado de propriedades lipíde-dependentes e lipíde-independentes. Embora não haja dados referentes à prevenção primária, a utilização de medicamentos hipolipemiantes como prevenção secundária parecem reduzir a mortalidade cardiovascular em pacientes que se encontram em todos os estágios de DRC.⁹⁵ De qualquer maneira, mais estudos ainda são necessários até que se estabeleçam recomendações mais precisas nessa área.

O tabagismo está associado com progressão acelerada da doença renal em pacientes com nefropatia diabética e não diabética, juntamente com o risco aumentado de doença cardiovascular.⁹⁶ O fumo tem efeitos vasoconstritores, tromboembólicos e diretos no endotélio vascular e é um fator de risco independente para insuficiência renal em homens com doenças renais.⁹⁷ O fumo, juntamente com a hipertensão arterial e a doença vascular, é um forte preditor do aumento dos níveis séricos de creatinina em pacientes não diabéticos com 65 anos ou mais.⁹⁸ Além disso, se pacientes com diabetes tipo 2 pararem de fumar, o risco de doença renal é reduzido em 30%.⁹⁹ Portanto, enquanto os efeitos danosos do fumo na progressão da DRC ainda não forem estabelecidos de forma definitiva, está claro que esse hábito deveria ser desencorajado em pacientes com DRC.

Em resumo, os objetivos do tratamento otimizado da DRC baseiam-se no diagnóstico precoce, encaminhamento em momento oportuno para tratamento nefrológico e terapias que retardem a progressão da doença e previnam complicações cardiovasculares. A fim de atingir esses objetivos, é importante estimar a TFG e medir a albuminúria regularmente em pacientes que apresentem risco de DRC, encaminhar precocemente os casos recém-diagnosticados para acompanhamento conjunto com especialistas em nefrologia e garantir bom controle da PA, proteinúria, diabetes, peso, anemia, hiperparatireoidismo secundário, dislipidemia e desnutrição.

MODELOS DE TRATAMENTO CLÍNICO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Para propósitos didáticos, o tratamento da DRC pode ser dividido em três modelos: 1) pacientes sem acompanhamento ou com tratamento clínico não nefrológico; 2) pacientes em tratamento nefrológico convencional; e 3) pacientes em tratamento com base multidisciplinar.

Infelizmente, como anteriormente mencionado, não é incomum pacientes com DRC serem encaminhados ao tratamento nefrológico quando já estão

na fase avançada da doença necessitando de terapia dialítica de urgência ou emergência. No momento, não há um consenso na literatura sobre o momento ideal de encaminhamento ao tratamento nefrológico durante o curso da DRC. Alguns autores^{100,101} utilizaram três meses antes da TRS a fim de definir o encaminhamento precoce, embora seja provável que o tratamento nefrológico precoce durante seis meses seria ainda melhor, e o seguimento por um ano poderia ser o ideal.¹⁰² O período mínimo de cuidados nefrológicos antes da TRS é ditado por vários fatores. Por exemplo, é preciso considerar o tempo necessário para estabelecimento de fístula arteriovenosa (FAV) para hemodiálise. É fácil imaginar ser necessário esperar vários dias após o pedido até que o procedimento seja autorizado, após o qual o paciente precisa aguardar pela consulta com um cirurgião vascular, efetuar pela reserva da sala de cirurgia e, finalmente, a confecção da FAV. Além disso, a FAV, de maneira ideal, não deve ser puncionada por pelo menos 60 a 90 dias. Se, por acaso, a FAV não se desenvolver, levará pelo menos mais 60 a 90 dias até que uma nova fístula possa ser criada e canulada pela primeira vez.

Se um paciente com DRC progredir para DRET e não tiver acesso à terapia dialítica, ele ou ela inevitavelmente morrerá. Entretanto, ser acompanhado por médico não garante que a TRS será realizada com parâmetros clínicos recomendados pelas diretrizes da DRC para prevenção das morbidades e mortalidade.^{1,88,103,104} Por exemplo, Batista *et al.*¹⁰⁵ retrospectivamente revisaram os prontuários de pacientes que eram atendidos em uma clínica especializada em diabetes e hipertensão. Dentre 146 pacientes que foram identificados como portadores de DRC, 32 (19%) estavam no estágio 3, 40 (42%) no estágio 4, e 27 (39%) no estágio 5. Em apenas 50 (34,4%) dos pacientes a PA estava controlada e só 65% deles estavam sendo tratados com bloqueadores do SRAA. O controle glicêmico adequado foi observado em 65% dos pacientes diabéticos. Registros de proteinúria e Hb foram encontrados em apenas 24% e 28% dos prontuários, respectivamente. Não foram encontrados registros de níveis de cálcio, fósforo, bicarbonato de sódio ou albumina. O estudo mostra que, a despeito de ter acesso a cuidados médicos, uma alta proporção de pacientes com DRC avançada secundária a hipertensão e/ou diabetes não recebe o cuidado clínico adequado.

Embora tenham sido realizados estudos sobre os efeitos benéficos do encaminhamento precoce para atendimento nefrológico,^{106,107} o cuidado nefrológico em si não é garantia de sucesso no tratamento

da DRC. Por exemplo, Kausz *et al.*¹⁰⁸ analisaram retrospectivamente os registros de 602 pacientes com DRC (definida como creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL em mulheres e $\geq 2,0$ mg/dL em homens) que foram tratados entre outubro de 1994 e setembro de 1998 em cinco clínicas nefrológicas na área de Boston, Massachusetts, Estados Unidos. Na primeira visita, o nível médio de creatinina sérica e TFG dos pacientes era de 3,2 mg/dL e 22,3 mL/min/1,73m², respectivamente. Era digno de nota que muito embora 38% dos pacientes tivessem um hematócrito $< 30\%$, apenas 18% deles submetidos à avaliação da reserva de ferro. Além disso, dos pacientes com hematócrito $< 30\%$, apenas 59% foram tratados com EPO e, desses, apenas 47% receberam suplementação de ferro. Além disso, muito embora 55% dos pacientes apresentassem alterações no metabolismo de cálcio e fósforo, o PTH foi medido em apenas 15% de todos os casos. Adicionalmente, o perfil lipídico foi avaliado em menos da metade dos pacientes e somente 65% dos pacientes diabéticos (que constituíam 49% de toda a amostra de pacientes) eram tratados com bloqueadores do SRAA. Finalmente, dos pacientes que vieram a necessitar de diálise, em apenas 41% a FAV foi preparada antes do início da terapia dialítica.¹⁰⁸

Outro estudo realizado em um centro de excelência em tratamento nefrológico concluiu que pacientes ainda não submetidos à diálise que receberam tratamento nefrológico padrão por vários anos, antes do início da diálise, apresentaram melhor sobrevida no longo prazo do que aqueles cujo período de acompanhamento nefrológico foi mais curto.¹⁰⁶ Deve ser observado, entretanto, que nesse estudo, na tabela que apresenta os parâmetros de PA e exames laboratoriais, os níveis médios de Hb de $9,5 \pm 1,9$ g/dL foram documentados nos pacientes em acompanhamento nefrológico por mais de 6 anos. Esses baixos níveis de Hb são sugestivos de tratamento inadequado da anemia.^{73,103,104}

O terceiro modelo de tratamento da DRC é baseado no cuidado interdisciplinar (CID). Deve ser observado, entretanto, que esse modelo de cuidado de pacientes com DRC não é, na verdade, uma proposta nova. Em 1993, uma conferência de consenso patrocinado pelo *National Institutes of Health* propôs que pacientes com DRC fossem encaminhados a uma equipe "renal" constituída por nefrologista, nutricionista, enfermeiro, assistente social e profissional de saúde mental em algum momento após o encaminhamento ao nefrologista.¹⁰⁹ A despeito dos estudos randomizados de CID em outras doenças

crônicas terem mostrado resultados na morbidade e mortalidade,¹¹⁰⁻¹¹⁴ até hoje os estudos de efetividade desse modelo de cuidado na DRC são limitados e os resultados incertos.

Há aproximadamente 13 anos, Levin *et al.*¹¹⁵ foram capazes de mostrar o impacto positivo nos desfechos quantitativos, tais como menor taxa de inícios urgentes de terapia dialítica, menos dias de hospitalização no primeiro mês de TRS e menor custo de tratamento dos pacientes acompanhados interdisciplinar, quando comparados com aqueles acompanhados somente por um nefrologista.

Yeoh *et al.*¹¹⁶ compararam 68 pacientes que participaram de um programa de educação pré-diálise com 35 pacientes que não participaram, e observaram que aqueles que participaram do programa na clínica interdisciplinar apresentaram menos visitas ao pronto-socorro, hospitalizações mais curtas e menos cateteres temporários utilizados no início da diálise.

Dois outros estudos, com desenho muito similar, também compararam os pacientes acompanhados por atendimento interdisciplinar com aqueles que não o eram. Curtis *et al.*¹⁰¹ demonstraram níveis de Hb, albumina e cálcio sérico significativamente mais altos na época do início da diálise em pacientes tratados em um clínica interdisciplinar para DRC do que aqueles acompanhados apenas pelo nefrologista. No estudo de Goldstein *et al.*,¹⁰⁰ os pacientes acompanhados por uma equipe interdisciplinar apresentavam melhores parâmetros em termos de albumina sérica, hemoglobina e metabolismo mineral, e mais frequentemente iniciavam a diálise com uma FAV madura em vez de utilizar acesso temporário para diálise. Em ambos os estudos foi observado que, apesar de serem submetidos a igual exposição ao cuidado nefrológico após o início da diálise, os pacientes previamente expostos ao atendimento interdisciplinar apresentavam maior sobrevida.

Com o objetivo de determinar a associação entre o atendimento interdisciplinar, sobrevida e risco de hospitalização, Hemmelgarn *et al.*¹¹⁷ acompanharam por 3 anos pacientes ambulatoriais com DRC submetidos ou não a atendimento interdisciplinar, pareados 1:1. Um modelo de regressão de Cox foi usado para determinar a associação entre o atendimento interdisciplinar e o risco de morte e hospitalização. Observou-se que os pacientes submetidos a atendimento interdisciplinar apresentavam redução significativa no risco de mortalidade por todas as causas e, embora não estatisticamente significativa, uma tendência à diminuição de risco de hospitalização por todas as causas e especificamente as cardiovasculares.

Embora outros estudos realizados em crianças¹¹⁸ e adultos¹¹⁷⁻¹²¹ acompanhados em clínicas multidisciplinares indiquem melhores variáveis de desfecho e maior probabilidade de atingir os objetivos do K/DOQI no início da diálise, resultados negativos do atendimento interdisciplinar têm sido relatados. Harris *et al.*¹²² estudaram 437 pacientes com DRC com depuração estimada de creatinina de < 50 mL/min que recebiam cuidados primários em uma clínica de medicina interna acadêmica urbana e dividiram em dois grupos: um grupo recebeu tratamento caso-intensivo, administrado durante os primeiros dois anos após a inclusão no estudo, que consistia em consultas repetidas mandatórias em uma clínica de cuidados nefrológicos que contava com dois nefrologistas, uma enfermeira renal, uma nutricionista renal e uma assistente social. Os pacientes controle receberam o cuidado usual. Ao final do estudo, os autores não encontraram diferenças nos desfechos renais, uso de serviços de saúde ou mortalidade no primeiro, segundo ou terceiro ao quinto anos após a inclusão no estudo, muito embora houvesse significativamente mais visitas ambulatoriais entre os pacientes submetidos à intervenção, principalmente devido às visitas extras à clínica de tratamento nefrológico. Eles concluíram que o atendimento interdisciplinar era o “estado da arte” no tratamento, embora essa estratégia não tenha efeitos nos resultados do tratamento em pacientes com DRC acompanhados a nível de atenção primária a saúde. Entretanto, deve ser observado que nesse estudo, o atendimento médico ficava aos cuidados de um médico da atenção primária à saúde e a clínica multidisciplinar fornecia basicamente a educação. Assim, considerando a falta de controle sobre as intervenções médicas, é possível que a falha em demonstrar qualquer diferença significativa entre os dois modelos deva-se à falta de implementação das recomendações, e não à falta de efetividade do atendimento interdisciplinar em si.

O motivo pelo qual de o tratamento interdisciplinar resultar em melhores desfechos no tratamento da DRC do que o tratamento nefrológico convencional ainda não está completamente entendido. O atendimento interdisciplinar faz sentido e sua premissa básica é que pacientes com doenças complexas e multifacetadas, tais como a DRC, precisam de tratamento centralizado e especializado, fornecido por diferentes profissionais da saúde.

Assim, o aconselhamento dietético em relação ao consumo de sal e proteína, assegurando a aderência à terapia medicamentosa, a ajuda com as questões administrativas para obtenção de medicamentos especiais sem custo (EPO e calcitriol), aconselhamento

sobre controle de peso ou sobre parar de fumar, minimização do absenteísmo na clínica, apoio psicológico, melhora no controle da PA e o uso de medicamentos renoprotetores e cardioprotetores, otimização do controle glicêmico, o tratamento da anemia e dos distúrbios do metabolismo mineral, correção do equilíbrio ácido-básico, a inserção de cateter peritoneal eletivamente planejada ou fístula funcionante, com início oportuno de terapia dialítica, incentivo ao transplante preemptivo, manutenção da saúde oral e programa de reabilitação de exercícios. Acesso mais fácil a outros especialistas (urologistas, cirurgiões vasculares, cardiologistas, ginecologistas) são mais fácil e efetivamente implementados quando essas tarefas que demandam tempo são compartilhadas pelos nefrologistas, e enfermeiras, nutricionistas, assistentes sociais, psicólogos e, em alguns programas, farmacêuticos, dentistas e educadores físicos. Embora seja difícil identificar quais intervenções no atendimento interdisciplinar melhoram os desfechos, o acompanhamento estruturado dos pacientes, interações entre os membros da equipe e pronta implementação de intervenções previamente planejadas podem ser, em parte, a explicação para tal.

CONCLUSÕES

A DRC é um problema de grande relevância e é reconhecida como uma doença complexa que exige múltiplas abordagens no seu tratamento. Embora a implementação da medicina baseada em evidência para a prática clínica tenha resultado em avanços significantes no tratamento da DRC, faz-se necessária uma melhor preparação do paciente que inicia a TRS, assim como a redução das taxas de mortalidade e hospitalização. O diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e instituição de medidas para diminuir/interromper a progressão da DRC estão entre as estratégias-chave para melhorar os desfechos. A triste observação é, entretanto, que a chance de morte supera a de iniciar a TRS à medida que a DRC progride, mesmo quando os pacientes recebem cuidados médicos padrão. O modelo de atendimento interdisciplinar, ao oferecer os cuidados necessários, de forma abrangente e organizada, parece ser a melhor forma de tratar a DRC, embora mais estudos nessa área ainda sejam necessários.

REFERÊNCIAS

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:(Suppl 2):S1-S246.

2. Saydah S, Eberhardt M, Rios-Burrows N *et al.* Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors - United States, 1999-2004. *MMWR* 2007; 56:161-5.
3. Sesso RCC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Burdman EA. Censo Brasileiro de Diálise, 2009. *J Bras Nefrol* 2010; 32:380-4.
4. Fernandes N, Bastos RMR, Bastos MG. Diagnóstico da doença renal crônica a partir da filtração glomerular estimada: CKD-EPI ou MDRD [Resumo]. *Congr Bras Nefrol* 2010; 506.
5. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38:167-84.
6. Praxedes JN. Diretrizes sobre hipertensão arterial e uso de anti-hipertensivos na doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2004; 26:44-6.
7. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney Int* 2001; 60:2041-55.
8. Steinman TI, Perrone RD, Hunsicker LG, MDRD Study Group. GFR determination in chronic renal failure by 3 radionuclide markers and inulin: coefficient of variation of the methods (abstract). *Kidney Int* 1989; 35:201.
9. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - Measured and estimated glomerular filtration rate. *New Engl J Med* 2006; 354:2473-83.
10. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Meyers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28:830-8.
11. Pinto PS, Silva FJ, Munch ECSM *et al.* Inadequabilidade da creatinina sérica na identificação precoce da disfunção renal. *J Bras Nefrol* 2004; 26:196-201.
12. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-70.
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-12.
15. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:A0828.
16. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145:247-54.
17. Rule AD, Gussak HM, Pond GR *et al.* Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:112-9.
18. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2573-80.
19. Bastos RMR, Bastos MG. Tabela de cálculo imediato da filtração glomerular. *J Bras Nefrol* 2005; 27:40-3.
20. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant patients. *Clin Chem* 1999; 45:1866-8.
21. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D *et al.* Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65:1416-21.
22. Hoek FJ, Kempermann FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft-Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:2024-31.
23. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B *et al.* Rate of kidney function decline in older adults: a comparison using creatinine and cystatin C. *Am J Nephrol* 2009; 30:171-8.
24. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, *et al.* Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:147-55.
25. Ruggenenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ* 1998; 316:504-9.
26. Comper WD, Jerums G, Osicka TM. Differences in urinary albumin detected by four immunoassays and high-performance liquid chromatography. *Clin Biochem* 2004; 37:105-11.
27. Kirsztajn GM, Bastos MG. Proposta de padronização de um programa de rastreamento da doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2007; 29:18-22.
28. Fairley KF, Birch DF. Microscopic urinalysis in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993; 42(Suppl.):S9-12.
29. Roubicek C, Brunet P, Huiart L *et al.* Timing of nephrology referral: influence on mortality and morbidity. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:35-41.
30. Israni A, Korzelius C, Toensend R, Mesler D. Management of chronic kidney disease in an Academic Primary Care Clinic. *Am J Nephrol* 2003; 23:47-54.
31. McLaughlin K, Manns B, ulleton B, Donaldson, Taub K. An economic evaluation of early versus late referral of patients with progressive renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:1122-8.
32. Freedman BI, Soucie JM, McClellan WM. Family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1942-5.
33. Ruggenenti P, Fassi A, Llieva AP *et al.* Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351:1941-51.
34. Dasgupta I, Madeley RJ, Pringle MAL, Savill J, Burden RP. Management of hypertension in patients developing end-stage renal failure. *Q J Med* 1999; 92:519-25.
35. Klag MJ, Wheton PK, Randall BL *et al.* End-stage renal disease in African-American and white men: 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997; 277:1293-8.
36. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. Guidelines subcommittee. *J Hypertension* 1999; 17:151-83.
37. K/DOQI clinical practice guideline on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(Suppl 1):S1-S290.
38. Palmer BF. Management of hypertension in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus. *American Journal of Medicine* 2008; 121:S16-S22.

39. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-62.
40. The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349:1857-63.
41. Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357:1601-08.
42. Santos AMR, Lemos CCS, Bregman R. Proteinúria – marcador clássico de comprometimento glomerular. *J Bras Nefrol* 2001; 23:217-20.
43. Marcello Tonelli, Powell Jose, Gary Curhan, Frank Sacks, Eugene Braunwald, Marc Pfeffer, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ* 2006; 332:1426-32.
44. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38:384-94.
45. Williams PS, Fass G, Bone JM. Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *Q J Med* 1988; 67:343-54.
46. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-9.
47. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361:117-24.
48. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. *N Engl J Med* 1998; 339:69-75.
49. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of nephropathy in the DCCT. *Kidney Int* 1995; 47:1703-20.
50. UK Prospective Diabetes Study. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-13.
51. Praga M. Obesity: a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1157-9.
52. Hall JE, Kuo JJ, Silva AA, Paula RB, Liu J, Tallam L. Obesity-associated hypertension and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12:195-200.
53. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974; 81:440-447.
54. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM *et al.* Obesity related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59:1498-1509.
55. Morales E, Valero MA, Leon M *et al.* Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:319-27.
56. Bello AK, de Zeeuw D, El Nahas M *et al.* Impact of weight change on albuminuria in the general population. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1619-27.
57. Chagnac AWT, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278:F817-F822.
58. Praga M, Hernandez E, Herrero JC *et al.* Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58:2111-8.
59. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl):S1-S145.
60. Ribeiro Alves MA, Gordan PA. Diagnóstico de anemia em pacientes portadores de doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2007; 29:4-6.
61. Winearls CG, Pippard MJ, Downing MR *et al.* Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986; 328:1175-8.
62. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR *et al.* Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined Phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987; 316:73-78.
63. Eschbach JW, Kelly MR, Haley R, *et al.* Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1989; 321:158-63.
64. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH *et al.* Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:548-54.
65. Muirhead N, Bargman J, Burgess E *et al.* Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(Suppl 1):S1-S24.
66. The US Recombinant Human Erythropoietin Predialysis Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of the therapeutic use of recombinant human erythropoietin for anemia associated with chronic renal failure in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:50-9.
67. Roth D, Smith RD, Schulman G *et al.* Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:777-84.
68. Besarab A, Bolton WK, Browne JK *et al.* The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339:584-90.
69. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N *et al.* Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2071-84.
70. Singh AK, Szczech L, Tang KL *et al.* Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2085-98.
71. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY *et al.* A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2019-32.
72. Goodkin DA, Fuller DS, Robinson BM *et al.* Naturally occurring higher hemoglobin concentration does not increase mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2010 [Epub ahead of print].

73. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:474-530.
74. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:348-54.
75. Levin A, Bakris GL, Molitch M *et al.* Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71:31-8.
76. Hsu CY, Chertow GM. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1419-25.
77. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K *et al.* Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:287-93.
78. Ensrud KE, Lui L-Y, Taylor BC *et al.* Renal function and risk of hip and vertebral fractures among older women. *Arch Intern Med* 2007; 167:133-9.
79. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW *et al.* Association of elevated serum PO(4), Ca PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2131-8.
80. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD *et al.* Serum phosphorus levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:520-8.
81. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Relation between serum phosphorus level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112:2627-33.
82. Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P *et al.* Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2007; 147:840-53.
83. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:S1-201.
84. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic Acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:978-93.
85. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2075-84.
86. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J *et al.* Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010; 77:617-23.
87. Peterson JC, Adler S, Burkart JM *et al.* Blood pressure, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123:754-65.
88. Caring for Australians with Renal Impairment. Part 2. Early Kidney Disease Guidelines. Prevention of progression of kidney disease. Available at: <http://www.kidney.org.au/cari> [acessado em 29 de maio de 2007].
89. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic Acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:978-93.
90. Hruska K, Slatopolsky E. Disorders of phosphorus, calcium, and magnesium metabolism, in Schrier R, Gottschalk C (eds): *diseases of the kidney*, vol 3. London, UK, Little, Brown, 1996, pp. 2477-2526.
91. Zoja C, Corna D, Camozzi D *et al.* How to fully protect the kidney in a severe model of progressive nephropathy: a multidrug approach. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2898-908.
92. Tonelli M, Moye L, Sacks FM *et al.* The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1605-13.
93. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V *et al.* Treating to new targets investigators. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the treating to new targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1131-9.
94. Atthobari J, Brantsma AH, Gansevoort RT *et al.*; PREVEND study group. The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:3106-14.
95. Bakris G, Vassalotti J, Ritz E *et al.*; CKD Consensus Working Group. National Kidney Foundation consensus conference on cardiovascular and kidney diseases and diabetes risk: an integrated therapeutic approach to reduce events. *Kidney Int* 2010; 78:726-36.
96. Orth SR, Ritz E, Schrier RW. The renal risks of smoking. *Kidney Int* 1997; 51:1669-77.
97. Orth S, Stockmann A, Conradt C *et al.* Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998; 54:926-31.
98. Bleyer A, Shemanski L, Burke G, Hansen K, Appel R. Tobacco, hypertension, and vascular disease: risk factors for renal function decline in an older population. *Kidney Int* 2000; 57:2072-9.
99. Ritz E, Ogata H, Orth SR. Smoking a factor promoting onset and progression diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 2000; 26(Suppl 4):S54-S63.
100. Goldstein M, Yassa T, Dacouris N, McFarlane P. Multidisciplinary predialysis care and morbidity and mortality of patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:706-14.
101. Curtis BM, Ravani P, Malberti F *et al.* *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:147-54.
102. Mendelssohn D. Coping with the CKD epidemic: the promise of multidisciplinary team-based care. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:10-12.
103. Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care. [<http://www.nice.org.uk/cg73>].
104. Levin A, Hemmelgarn B, Culeton B *et al.* Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008; 179:1154-62.
105. Batista LKC, Pinheiro HS, Fuchs RC *et al.* Manuseio da doença renal crônica em pacientes com hipertensão e diabetes. *J Bras Nefrol* 2005; 27:8-14.

106. Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T *et al.* Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2357-64.
107. Tzamaloukas AH, Raj DSC. Referral of patients with chronic kidney disease to the nephrologist: why and when. *Perit Dial Int* 2008; 28:343-6.
108. Kausz AT, Khan SS, Abichandani R *et al.* Management of patients with chronic renal insufficiency in the Northeastern United States. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1501-7.
109. NIH Consensus Statement: morbidity and mortality of dialysis. *Ann Intern Med* 1994; 121:62-70.
110. Montgomery EB, Leiberman A, Singh G *et al.* (PROPATH advisory board): Patient education and health promotion can be effective in Parkinson's disease: randomized control trial. *Am J Med* 1994; 97:429-35.
111. Vliet Vlieland TP, Zwimderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. A randomised clinical trial of in-patient multidisciplinary treatment versus routine outpatient care in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35:475-82.
112. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C *et al.* A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333:1190-5.
113. Gabel M, Hilton NE, Nathanson SD. Multidisciplinary breast cancer clinics. Do they work? *Cancer* 1997; 79:2380-4.
114. Norris SL, Nicholas PJ, Caspersen CJ *et al.* The effectiveness of disease and case management for people with diabetes. A systematic review. *Am J Prev Med* 2002; 22:15-38.
115. Levin A, Lewis M, Mortiboy P *et al.* Multidisciplinary predialysis programs: quantification and limitations of their impact on patient outcomes in two Canadian settings. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:533-40.
116. Yeoh HH, Tiquia HS, Abcar AC *et al.* Impact of predialysis care on clinical outcomes. *Hemodialysis Int* 2003; 7:338-41.
117. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Zhang J *et al.*; The Alberta Kidney Disease Network. Association between Multidisciplinary Care and Survival for Elderly Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:993-9.
118. Menon S, Valentini RP, Kapur G, Layfield S, Mattoo TK. Effectiveness of a multidisciplinary clinic in managing children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1170-5.
119. Levin A, Lewis M, Mortiboy P *et al.* Multidisciplinary Predialysis Programs: quantification and limitations of their impact on patient outcomes in two Canadian settings. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:533-40.
120. Fenton A, Sayar Z, Dodds A, Dasgupta I. Multidisciplinary care improves outcome of patients with stage 5. Chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010; 115:c283-c288.
121. Wei S-Y, Chang Y-Y, Mau L-W, Lin M-Y *et al.* Chronic kidney disease care program improves quality of pre-end-stage renal disease care and reduces medical costs. *Nephrology* 2010; 15:108-15.
122. Harris LE, Luft FC, Rudy DW, Kesterson JG, Tierney WM. Effects of multidisciplinary case management in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Med* 1998; 105:464-71.