

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Sobrevida de pacientes renais crônicos submetidos a tratamento hemodialítico e associação com os polimorfismos dos genes da ECA e do angiotensinogênio

MAURO ALVES

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Doutor em Cardiologia.

Orientadores: Prof. Dr. Nelson Albuquerque de Souza e Silva
Prof^ª. Dra. Lucia Helena Alvares Salis
Prof. Dr. Basílio de Bragança Pereira



Rio de Janeiro
2012

Alves, Mauro

Sobrevida de pacientes renais crônicos submetidos a tratamento hemodialítico e associação com os polimorfismos dos genes da ECA e do angiotensinogênio. / Mauro Alves – Rio de Janeiro: UFRJ, Faculdade de Medicina, IC, 2012.

xviii, 129 f. : il. ; 31 cm.

Orientadores: Nelson Albuquerque de Souza e Silva, Lucia Helena Álvares Salis e Basílio de Bragança Pereira.

Tese (doutorado) -- UFRJ, FM, IC, Programa de Pós-graduação em Medicina, Cardiologia, 2012.

Referências bibliográficas: f. 99-109.

1. Insuficiência renal crônica terminal - sobrevida. 2. Hemodiálise. 3. Enzima conversora da angiotensina I - polimorfismo genético. 4. Angiotensinogênio - polimorfismo genético. 5. Letalidade. 6. Causas de morte. 7. Doenças do aparelho circulatório. 8. Doença Aterotrombótica vascular. 9. Humanos. 10. Cardiologia - Tese. I. Souza e Silva, Nelson Albuquerque de. II. Salis, Lucia Helena Alvares. III. Pereira, Basílio de Bragança. IV. Universidade Federal do Rio de Janeiro, FM/IC, Programa de Pós-graduação em Medicina. V. Título.

Sobrevida de pacientes renais crônicos submetidos a tratamento hemodialítico e associação com os polimorfismos dos genes da ECA e do angiotensinogênio

MAURO ALVES

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Doutor em Cardiologia.

Orientadores: Prof. Dr. Nelson Albuquerque de Souza e Silva
Prof^ª. Dra. Lucia Helena Alvares Salis
Prof. Dr. Basílio de Bragança Pereira

Aprovado em de de 2012.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Aristarco Gonçalves Siqueira Filho

Prof^ª. Dr^ª. Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Prof.. Dr. João Manoel Pedroso

Prof.. Dr. Alvimar Delgado

Prof. Dr. Jose Mario Franco de Oliveira

Homenagens à minha mãe Mimi (*in memoriam*), pelo incentivo à minha carreira acadêmica e profissional, e à minha esposa Tânia e aos meus filhos Mauro Júnior e Nathalia, pela compreensão em vários momentos da minha ausência.

AGRADECIMENTOS

É chegada o instante de expressar os meus sinceros agradecimentos a muitos amigos, tanto aos “antigos” quanto aos conquistados ao longo desta longa jornada. Parece que, enfim, o interminável está chegando ao fim. Esta não foi uma breve caminhada, mas uma travessia que parecia não acabar mais, mas os percalços que ocorreram, longe de obscurecerem o trajeto, aumentaram-lhe o brilho.

“O essencial da vela não é a cera que deixa suas marcas, mas sim a luz que ela liberta” (Antoine de Saint-Exupéry).

Se o desafio era enorme, as motivações eram grandiosas, pois a base desta era a busca do saber e, como consequência, a possibilidade de ajudar aqueles que são a razão da nossa profissão e que, em determinado estágio evolutivo de sua existência, enfrentam a ausência do seu bem maior: a sua saúde.

Dessa forma, dedico algumas palavras àqueles que contribuíram direta ou indiretamente para que esta tese se tornasse realidade. Mas antes queria dizer que, embora tenha me esforçado na memória e no registro das preciosas ajudas, sem as quais me seria muitíssimo mais dificultoso este percurso, preciso reconhecer que a lista que ora preparo padecerá de incompletude. Logo, na incapacidade do aperfeiçoamento da mesma, gostaria de começar agradecendo a todos os “esquecidos”: que a ausência de seus nomes nos parágrafos abaixo não seja vista como desmerecimento ou ingratidão, e sim apenas como uma falha humana.

Agradeço:

A Deus, por ter tanta gente a quem agradecer.

À Universidade Federal do Rio de Janeiro, que democraticamente me acolheu.

Aos membros da banca examinadora, que aceitaram a tarefa de avaliar esta tese. Muito obrigado! Sou devedor e admirador de suas contribuições acadêmicas e científicas.

Ao Prof. Dr. Jose Mario Franco de Oliveira, como responsável pelo início da nossa trajetória de pesquisador e meu orientador no mestrado. Amigo sincero de todas as horas. Manifesto também a minha gratidão pelo aceite em compor esta banca examinadora neste meu novo desafio.

Ao Prof. Dr. Basílio de Bragança Pereira, um dos orientadores desta tese, agradeço pelo apoio e pela disponibilidade sempre demonstrada, em todas as fases deste estudo.

Ao Prof. Dr. Nelson Albuquerque de Souza e Silva, agradeço sobretudo o privilégio de poder conviver durante todos estes anos com o brilhantismo e a inteligência de suas observações críticas. Uma dessas pessoas indispensáveis no meio científico.

“De tempos em tempos, o Céu nos envia alguém que não é apenas humano, mas sim divino, de modo que, através de seu espírito e da superioridade de sua inteligência, possamos atingir o Céu” (Visari, século XVI).

“Há homens que lutam um dia, e são bons; há homens que lutam por um ano, e são melhores; há homens que lutam por vários anos, e são muito bons; há outros que lutam durante toda a vida, esses são imprescindíveis” (Bertolt Brecht, no poema: “Os que lutam”).

Um agradecimento muito especial à Prof^a Dra. Lucia Helena Alvares Salis, na qualidade de orientadora e, mais do que isso, uma grande amiga. Devoto a esta professora a mais sincera e efusiva admiração. Recordo-me de tantas e inesquecíveis reuniões. Serei sempre grato por ter acreditado na minha pessoa. Agradeço os seus ensinamentos e

principalmente seus incentivos nos momentos de maiores dificuldades. Professora, o seu espírito humanístico a qualifica como um ser humano especial.

Ao Dr. Paulo Henrique Godoy, que realizou o relacionamento do nosso banco de dados com o de óbitos do estado do Rio de Janeiro, um trabalho essencial para que alcançássemos os objetivos da nossa tese.

Ao meu primo, o engenheiro Ilídio Gaspar Matias, aos meus sobrinhos, o engenheiro Fernando Alves Augusto e a engenheira Mabel Alves Augusto, e à estudante de estatística e bolsista de iniciação científica da UFRJ Juliana de Souza Barros, pela ajuda em vários momentos desta pesquisa.

Ao Dr. Bernardo Rangel Tura, chefe do Núcleo de Bioestatística e Bioinformática do Instituto Nacional de Cardiologia, pelas observações e sugestões a este estudo.

À minha querida amiga Dra. Emília Matos do Nascimento, pós-doutoranda de estatística na UFRJ, pela disponibilidade, incentivo e análise estatística da nossa pesquisa.

À Dra. Tânia Maria Peixoto Fonseca, pelo fornecimento de dados complementares ao nosso banco de dados de hemodialisados do estado do Rio de Janeiro.

À Angela Maria Cascão, da Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, pela cessão dos bancos das Declarações de Óbitos.

Ao Dr. Elias Assad Warrak, nefrologista da Universidade Federal Fluminense, pela ajuda na coleta de algumas das variáveis deste estudo.

Ao Prof. Dr. José Eduardo Krieger, diretor do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular (LBGCM) do Instituto do Coração (InCor), da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), pela análise dos polimorfismos genéticos.

Aos ex-alunos de Medicina da Universidade Federal Fluminense Wanderson do Canto Vidal, Luciana de Ávila Abreu, Kelma Macedo, Adriana Ito de Azevedo, Luís Felipe de Souza, Georgia de Bartholdy Farias, Daniella Fernandes Pinheiro e Fernanda Saint'Clair, pelo auxílio na realização da coleta para o primeiro banco de dados.

A todos os diretores médicos das unidades de hemodiálise pesquisadas que concordaram com a realização deste estudo.

Ao prefeito da cidade do Rio de Janeiro, Sr. Eduardo da Costa Paes, e ao secretário municipal de Saúde do Rio de Janeiro, Dr. Hans Fernando Rocha Dohmann, pela concessão de minha licença remunerada de um ano, para conclusão do curso de doutorado.

À minha querida mãe, Maria da Imaculada da Conceição Alves, a nossa Dona Mimi, *in memoriam*, que nos deixou antes do término desta caminhada. À senhora, que foi a base da minha existência e a formadora do meu caráter, o meu eterno muito obrigado. Mãe, a senhora sempre acompanhou com carinho, orgulho e alegria todos os momentos da minha vida profissional e com certeza este seria mais um.

À minha esposa Tania Nogueira de Jesus Novo Alves e aos meus filhos Mauro Alves Júnior e Nathalia Nogueira de Jesus Novo Alves pela compreensão das minhas ausências. Sei que isso deve ter exigido para eles esforços, por vezes, consideráveis. Espero que quando a tese estiver impressa eles deem pelo menos uma olhadela nos agradecimentos e vejam que sei bem quanto devo a eles!

Aos meus colegas da pós-graduação, pela excelente relação pessoal que criamos, assim como pelo intercâmbio de ideias na elaboração do projeto e na condução deste estudo.

Eu também não teria conseguido terminar esta tese sem a ajuda de todo o pessoal da secretaria da pós-graduação. Então, nada mais justo que agradecer a todos vocês. Aproveito para pedir desculpas pelas vezes em que minhas preocupações se transformaram em aborrecimentos para vocês.

Aos pacientes, que não são simples variáveis do banco de dados desta tese, mas sim a alma e o objetivo maior de toda a nossa pesquisa: a vocês dedico este trabalho.

“Cada um que passa em nossas vidas, passa sozinho, pois cada pessoa é única e nenhuma substitui outra. Cada um que passa em nossa vida passa sozinho, mas não vai só nem nos deixa só. Leva um pouco de nós mesmos, deixa um pouco de si mesmo. Há os que levam muito, mas há os que não levam nada. Essa é a maior responsabilidade de nossa vida, e a prova de que duas almas não se encontram ao acaso” (Antoine de Saint-Exupéry).

Na verdade, para cada pessoa eu teria muitas palavras de agradecimento, mas já é hora de passar o texto, assumindo a responsabilidade de praxe e isentando todas as pessoas acima mencionadas pelos possíveis erros e defeitos desta tese.

“Diz-se que, mesmo antes de um rio cair no oceano, ele treme de medo. Olha para trás, para toda a jornada, os cumes, as montanhas, o longo caminho sinuoso através das florestas, através dos povoados, e vê à sua frente um oceano tão vasto que entrar nele nada mais é do que desaparecer para sempre. Mas não há outra maneira. O rio não pode voltar. Ninguém pode voltar. Voltar é impossível na existência. Você pode apenas ir em frente. O rio precisa se arriscar e entrar no oceano. E somente quando ele entra no oceano é que o medo desaparece. Porque apenas então o rio saberá que não se trata de desaparecer no oceano, mas tornar-se oceano. Por um lado é desaparecimento e por outro lado é renascimento. Assim somos nós. Só podemos ir em frente e arriscar. Coragem! Avance firme e torne-se oceano!” (O Rio e o Oceano – Osho).

A principal meta da educação é criar homens que sejam capazes de fazer coisas novas, não simplesmente repetir o que outras gerações já fizeram. Homens que sejam criadores, inventores, descobridores. A segunda meta da educação é formar mentes que estejam em condições de criticar, verificar e não aceitar tudo que a elas se propõe.

Jean Piaget

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| LISTA DE ILUSTRAÇÕES | 11 |
| LISTA DE TABELAS | 12 |
| LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E EPÔNIMOS..... | 13 |
| RESUMO | 15 |
| ABSTRACT | 16 |
| 1 INTRODUÇÃO..... | 17 |
| 2 OBJETIVOS..... | 18 |
| 2.1 Primários..... | 18 |
| 2.2 Secundários..... | 18 |
| 3 REVISÃO DA LITERATURA | 18 |
| 3.1 O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)..... | 18 |
| 3.1.1 Efeitos cardiovasculares e renais do sistema renina-angiotensina (SRA)..... | 19 |
| 3.2 Doença renal crônica (DRC) | 24 |
| 3.2.1 Conceitos | 24 |
| 3.2.2 Etiologia | 24 |
| 3.2.3 Prevalência..... | 25 |
| 3.2.4 Classificação (estadiamento) | 25 |
| 3.2.5 O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e as nefropatias diabéticas e não diabéticas..... | 26 |
| 3.2.6 Interação entre a DRC e as doenças cardiovasculares (DCV)..... | 28 |
| 3.3 Insuficiência Renal Crônica Terminal (IRCT) | 28 |
| 3.3.1 Prevalência..... | 28 |
| 3.3.2 Tratamento da IRCT..... | 29 |
| 3.3.3 Letalidade da IRCT no mundo e no Brasil | 30 |
| 3.4 Polimorfismos dos genes do SRA | 30 |
| 3.4.1 Conceitos de genes e de polimorfismos | 30 |
| 3.4.2 Polimorfismos dos genes do SRAA e as DCV..... | 32 |
| 3.4.3 Polimorfismos dos genes do SRA e as nefropatias | 35 |
| 3.4.4 Letalidade em hemodialisados (HD) crônicos associada aos polimorfismos da enzima de conversão da angiotensina I (ECA) e/ou do angiotensinogênio (AGT) | 36 |
| 4 MATERIAIS E MÉTODOS..... | 37 |
| 4.1 Desenho do estudo..... | 37 |
| 4.2 Seleção da população estudada..... | 37 |
| 4.3 Critérios de inclusão | 38 |
| 4.4 Critérios de exclusão | 38 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 4.5 | Registros de óbitos..... | 38 |
| 4.5.1 | Relacionamento probabilístico entre o banco de dados da população deste estudo e das declarações de óbitos do estado do Rio de Janeiro | 39 |
| 4.6 | Duração do estudo | 40 |
| 4.7 | Coleta dos dados, definição das variáveis estudadas e regras utilizadas | 40 |
| 4.8 | Desfechos | 44 |
| 4.9 | Aspectos éticos | 44 |
| 4.10 | Análise estatística | 45 |
| 5 | RESULTADOS..... | 47 |
| 5.1 | Análise descritiva dos casos selecionados | 47 |
| 5.2 | Seguimento dos pacientes..... | 53 |
| 5.3 | Análise descritiva dos casos selecionados do subgrupo de 82 pacientes | 67 |
| 5.4 | Seguimento dos 82 pacientes (subgrupo)..... | 72 |
| 6 | DISCUSSÃO..... | 84 |
| 6.1 | Limitações do estudo | 95 |
| 6.2 | Implicações clínicas e perspectivas futuras | 96 |
| 7 | CONCLUSÕES..... | 97 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 99 |
| | APÊNDICES | 110 |
| | Apêndice A: Gráficos de boxplots das variáveis contínuas..... | 111 |
| | Apêndice B: Cálculo do equilíbrio de Hardy-Weinberg (na população de 82 pacientes) | 115 |
| | Apêndice C: Estimativa de pacientes em risco (473) | 117 |
| | ANEXOS | 121 |
| | Anexo A: Quadro 1: Causas de IRC a partir do SUS e da SBN..... | 122 |
| | Anexo B: Tabela 1: Características dos pacientes segundo a patologia que originou a doença renal nos pacientes portadores de insuficiência renal crônica tratados por hemodiálise no estado do Rio de Janeiro, Brasil (1998-2002) | 123 |
| | Anexo C: Quadro 2: Número de unidades prestadoras de serviço em TRS do ERJ, segundo município (fevereiro/2001)..... | 124 |
| | Anexo D: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF..... | 125 |
| | Anexo E: Seletor de Causa Básica do Sistema Federal | 126 |
| | Anexo F: Descrição dos modelos estatísticos utilizados | 127 |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES (FIGURAS, GRÁFICOS E QUADROS)

| | |
|--|----|
| Figura 1: Esquematização do gene da ECA..... | 33 |
| Figura 2: Esquematização do gene do angiotensinogênio..... | 33 |
| | |
| Gráfico 1: Frequência por gênero dos pacientes hemodialisados..... | 50 |
| Gráfico 2: Distribuição dos pacientes por faixa etária a partir do início da entrada individual na hemodiálise..... | 51 |
| Gráfico 3: Distribuição por genótipo do polimorfismo D/I do gene da ECA entre os pacientes hemodialisados..... | 52 |
| Gráfico 4: Distribuição por genótipo do polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio (AGT) entre os pacientes hemodialisados..... | 52 |
| Gráfico 5: Distribuição das combinações dos genótipos dos polimorfismos D/I e M235T dos genes da ECA e do angiotensinogênio, respectivamente, entre os pacientes hemodialisados..... | 53 |
| Gráfico 6: Distribuição dos pacientes por faixa etária quando do óbito..... | 54 |
| Gráfico 7: Curva de Kaplan-Meier entre os gêneros..... | 59 |
| Gráfico 8: Curva de Kaplan-Meier para o polimorfismo D/I da ECA..... | 60 |
| Gráfico 9: Curva de Kaplan-Meier para o polimorfismo M235T do angiotensinogênio..... | 61 |
| Gráfico 10: Curva de Kaplan-Meier para o polimorfismo do angiotensinogênio separando o genótipo TT..... | 62 |
| Gráfico 11: Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier comparando óbito por doença do aparelho circulatório com as demais causas..... | 63 |
| Gráfico 12: Árvore de classificação..... | 64 |
| Gráfico 13: Árvore de classificação com as variáveis selecionadas..... | 65 |
| Gráfico 14: Árvore de sobrevida com as variáveis selecionadas..... | 66 |
| Gráfico 15: Curva de Kaplan-Meier entre doença aterotrombótica vascular, doença infecciosa ou outras causas..... | 67 |
| Gráfico 16: Frequência por gênero dos 82 pacientes hemodialisados com até 1 ano de HD no recrutamento..... | 70 |
| Gráfico 17: Distribuição dos 82 pacientes por faixa etária a partir do início da entrada individual na hemodiálise..... | 71 |
| Gráfico 18: Distribuição por genótipo do polimorfismo D/I do gene da ECA entre os 82 pacientes com tempo de HD até 1 ano..... | 71 |
| Gráfico 19: Distribuição por genótipo do angiotensinogênio entre os 82 pacientes com tempo de HD até 1 ano..... | 72 |
| Gráfico 20: Curva de sobrevida de Kaplan-Meier dos 82 pacientes com tempo de HD até 1 ano, quando do recrutamento..... | 73 |
| Gráfico 21: Curvas de sobrevidas de Kaplan-Meier dos 82 pacientes para o D/I da ECA..... | 75 |

| | |
|--|----|
| Gráfico 22: Curvas de sobrevividas de Kaplan-Meier dos 82 pacientes para o M235T do angiotensinogênio..... | 76 |
| Gráfico 23: Curvas de sobrevividas de Kaplan-Meier dos 82 pacientes para o M235T do angiotensinogênio (comparando o TT com os demais juntos) | 77 |
| Gráfico 24: Distribuição dos 82 pacientes por faixa etária quando do óbito..... | 78 |
| Gráfico 25: Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier entre os pacientes com e sem diabetes melito | 80 |
| Quadro 1: Estudos sobre a associação da mortalidade em HD crônica com os polimorfismos da ECA e/ou do angiotensinogênio | 92 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Dados demográficos e características clínicas e genéticas dos pacientes no recrutamento (julho de 1997 a julho de 1998) ou no início da hemodiálise | 49 |
| Tabela 2: Dados laboratoriais (bioquímicos e hematológico) no recrutamento (julho de 1997 a julho de 1998) dos pacientes em HD..... | 50 |
| Tabela 3: Dados da população total de 473 hemodialisados de acordo com o desfecho óbito ou não óbito, por variáveis obtidas no início da hemodiálise ou no período de recrutamento (julho de 1988 a julho de 1999) | 55 |
| Tabela 4: Dados da população total de hemodialisados do SEXO MASCULINO, de acordo com o desfecho óbito ou não óbito, por variáveis obtidas no início da hemodiálise ou no período de recrutamento (julho de 1988 a julho de 1999)..... | 56 |
| Tabela 5: Dados da população total de hemodialisados do SEXO FEMININO, de acordo com o desfecho óbito ou não óbito, por variáveis obtidas no início da hemodiálise ou no período de recrutamento (julho de 1988 a julho de 1999)..... | 57 |
| Tabela 6: Dados demográficos e características clínicas e genéticas do subgrupo de 82 pacientes no recrutamento (julho de 1997 a julho de 1998) ou no início da hemodiálise..... | 69 |
| Tabela 7: Dados laboratoriais (bioquímicos e hematológico) no recrutamento (julho de 1997 a julho de 1998) do subgrupo de 82 pacientes hemodialisados | 70 |
| Tabela 8: Estimativa de pacientes em risco no subgrupo de 82 pacientes | 74 |
| Tabela 9: Dados do subgrupo de 82 hemodialisados, de acordo com o desfecho óbito ou não óbito, por variáveis obtidas no início da hemodiálise ou no período de recrutamento (julho de 1988 a julho de 1999) | 79 |
| Tabela 10: Dados do subgrupo de 82 hemodialisados do SEXO MASCULINO, de acordo com o desfecho óbito ou não óbito, por variáveis obtidas no início da hemodiálise ou no período de recrutamento (julho de 1988 a julho de 1999)..... | 81 |
| Tabela 11: Dados do subgrupo de 82 hemodialisados do SEXO FEMININO, de acordo com o desfecho óbito ou não óbito, por variáveis obtidas no início da hemodiálise ou no período de recrutamento (julho de 1988 a julho de 1999)..... | 82 |

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E EPÔNIMOS

| | |
|----------|---|
| AII | angiotensina II |
| ACTH | hormônio adrenocorticotrófico |
| AGT | angiotensinogênio |
| AVE | acidente vascular encefálico |
| DATASUS | Banco de Dados do Sistema Único de Saúde |
| DEC | depuração estimada da creatinina |
| Capes | Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| CID | Classificação Internacional de Doenças |
| CNPq | Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico |
| CNS | Conselho Nacional de Saúde |
| D | deleção |
| DAC | doença arterial coronariana |
| DCV | doenças cardiovasculares |
| DIC | doença isquêmica cardíaca |
| DNA | ácido desoxirribonucleico (ADN) |
| DO | declaração de óbito |
| DRC | doença renal crônica |
| DRCT | doença renal crônica terminal |
| DRT | doença renal terminal |
| DVP | doença vascular periférica |
| ECA | enzima conversora da angiotensina I |
| ERJ | Estado do Rio de Janeiro |
| EUA | Estados Unidos |
| Faperj | Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro |
| FG | filtração glomerular |
| HA | hipertensão arterial |
| HAS | hipertensão arterial sistêmica |
| HD | hemodiálise |
| HDL | High Density Lipoprotein |
| HUCFF | Hospital Universitário Clementino Fraga Filho |
| HVE | hipertrofia ventricular esquerda |
| I | inserção |
| IC | insuficiência cardíaca |
| ICC | insuficiência cardíaca congestiva |
| Ig A | imunoglobulina A |
| IMC | índice de massa corporal |
| IRC | insuficiência renal crônica |
| IRCT | insuficiência renal crônica terminal |
| Lpa | lipoproteína a |
| M | metionina |
| MAPA | monitorização ambulatorial da pressão arterial |
| MS | Ministério da Saúde |
| NKFCVDTF | National Kidney Foundation's CVD Task Force |

| | |
|-----------|---|
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| ON | óxido nítrico |
| PA | pressão arterial |
| PAD | pressão arterial diastólica |
| PAM | pressão arterial média |
| PAS | pressão arterial sistólica |
| RNA | ácido ribonucleico (ARN) |
| SAVE | Survival and Ventricular Enlargement Trial |
| SBN | Sociedade Brasileira de Nefrologia |
| SHR | ratos espontaneamente hipertensos |
| SIM | Sistema de Informação sobre Mortalidade |
| SIS | Sistemas de Informações em Saúde |
| SKTV DAUG | single-pool Kt/V Daugirdas. |
| SNP | single-nucleotide polymorphism (polimorfismo de um nucleotídeo) |
| SNT | Sistema Nacional de Transplantes |
| SOLVD | Study of Left Ventricular Dysfunction |
| SRA | sistema renina-angiotensina |
| SRAA | sistema renina-angiotensina-aldosterona |
| SUS | Sistema Único de Saúde. |
| T | treonina |
| TFG | taxa de filtração glomerular |
| TSR | Terapia de substituição renal |
| TRS | Terapia renal substitutiva |
| UFF | Universidade Federal Fluminense |
| UFRJ | Universidade Federal do Rio de Janeiro |
| USRDS | United Status Renal Data System |
| > | maior que |
| ≥ | maior ou igual que |
| < | menor que |
| ≤ | menor ou igual que |
| µg/min. | micrograma/minuto |

RESUMO

Sobrevida de pacientes renais crônicos submetidos a tratamento hemodialítico e associação com os polimorfismos dos genes da ECA e do angiotensinogênio

Fundamentos: A incidência e a prevalência dos pacientes com doença renal terminal (DRT) continuam a crescer mundialmente. Apesar de várias décadas de desenvolvimento com a terapia de substituição renal, os pacientes com DRT continuam tendo significativamente um aumento na morbiletalidade, especialmente causada por doenças cardiovasculares (DCV). A DRT é um fenótipo complexo resultante da doença renal subjacente de diferentes etiologias, bem como de fatores ambientais e genéticos. Embora os fatores de risco tradicionais sejam comuns em pacientes em diálise, eles não podem sozinhos explicar a prevalência elevada de DCV nesses doentes. Avanços em tecnologia genômica têm facilitado o estudo da variação genética, mais comumente os polimorfismos de um único nucleotídeo, em genes candidatos e suas associações com as doenças. O sistema renina-angiotensina (SRA) está implicado no desenvolvimento de uma variedade de doenças humanas. Análise de fatores genéticos ligados ao SRA que influenciam a sobrevivência dos pacientes com DRT pode ajudar na busca contínua por melhores resultados. **Objetivo:** Avaliar a sobrevida e sua associação com o polimorfismo dos genes do SRA: inserção/deleção (I/D) da enzima conversora da angiotensina I e o M235T do angiotensinogênio em pacientes submetidos à hemodiálise (HD). **Métodos:** Foi desenhado um estudo observacional para ver o papel dos genes do SRA. Foram analisados 473 pacientes tratados com HD crônica em quatro unidades de diálise no estado do Rio de Janeiro, Brasil. O critério de elegibilidade foi ter 18 anos ou mais. Os critérios de exclusão foram não ter tido transplante renal, recusa em participar e insuficiência renal aguda. As taxas de sobrevida foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier, e as diferenças entre as curvas foram avaliadas pelos testes de Tarone-Ware, de Peto-Prentice e Log-rank. Foram utilizados também modelos de regressão logística e multinomial. Um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O comitê de ética aprovou este estudo. **Resultados:** A idade média dos pacientes foi de $45,8\% \pm 16$ anos e 50,1% deles eram homens. Durante os onze anos de seguimento, 248 eventos fatais ocorreram. A taxa de sobrevida global foi de 48% em onze anos. As principais causas de óbito foram doenças do aparelho circulatório (34%) e infecções (15%). Das doenças do aparelho circulatório, a principal causa foi a doença aterotrombótica vascular (48%). Não observamos associação entre os genótipos D/I da ECA e a sobrevida em HD. A análise de regressão logística encontrou significância estatística para as seguintes variáveis: idade, o TT do angiotensinogênio e a renda familiar acima de 5 salários mínimos, esta última como fator de proteção (p valor: 0,000038, 0,08261 e 0,03089, respectivamente). Usando o modelo multinomial, e morte devido à doença aterotrombótica vascular como variável dependente, encontramos significância estatística, além da idade ($p = 0,019802$), o genótipo TT do angiotensinogênio ($p = 0,001394$). **Conclusões:** Nossos dados sugerem que o risco de letalidade em pacientes em HD pode ser influenciado não só por fatores de risco cardiovasculares bem conhecidos como a idade, mas também pelo polimorfismo TT do angiotensinogênio.

Descritores: causa do óbito, hemodiálise, insuficiência renal terminal, doença renal terminal, doença renal crônica, polimorfismos I/D do gene da enzima conversora da angiotensina I (ECA), polimorfismos M235T do gene do angiotensinogênio, letalidade, mortalidade, sobrevida.

ABSTRACT

Survival of chronic renal patients undergoing hemodialysis and its association with the polymorphisms of ACE and angiotensinogen genes

Background: The incidence and the prevalence of patients in end-stage renal disease (ESRD) continue to grow worldwide. Despite several decades of development in renal replacement therapy, ESRD patients continue to have markedly increased morbidity and lethality especially caused by cardiovascular disease (CVD). ESRD is a complex phenotype resulting from underlying kidney disease of different etiologies as well as from environmental and genetic factors. Although traditional risk factors are common in patients undergoing hemodialysis (HD), they alone cannot explain the high prevalence of CVD in this same group of patients. Advances in genomic technology have facilitated the study of genetic variation, most commonly single nucleotide polymorphisms in candidate genes, and their associations with diseases. The renin-angiotensin system (RAS) is implicated in the development of a variety of human diseases. Analysis of genetic factors connected with the RAS that influence the survival of the patients with ESRD can assist in the continuous search for better results. **Objective:** To assess survival and its association to the polymorphism of RAS genes: angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion (I/D) and angiotensinogen M235T in patients (HD). **Methods:** Our study was designed to observe the role of RAS genes. It was an observational study. We analyzed 473 patients treated by chronic HD in four dialysis units in the state of Rio de Janeiro, Brazil. The eligibility criterion was: 18 years of age or over. The exclusion criteria were: no previous kidney transplant, refusal to participate and acute renal failure. Survival rates were calculated by the Kaplan-Meier method and the differences between the curves were evaluated by Tarone-Ware, Peto-Prentice and Log-rank Tests. We also used the logistic regression analysis and the multinomial model. A p value ≤ 0.05 was considered statistically significant. The local medical ethics committee gave their approval to this study. **Results:** The mean age of patients was $45,8 \pm 16$ years and 50,1% of them were male. During the 11 years of follow-up, 248 fatal events occurred. The whole survival rate was 48% in 11 years. The major causes of death were cardiovascular diseases (34%) and infections (15%). Death due to vascular atherothrombotic disease (48%) was the major cause of death as regards cardiovascular lethality. The results obtained in our study do not support a role of the angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion (I/D) in the survival on HD. The logistic regression analysis found statistical significance for the following variables: age, the TT angiotensinogen and family income above 5 minimum wages, the latter as a protective factor (p value: 0.000038, 0.08261 and 0.03089, respectively). Using the multinomial model, and death due to vascular atherothrombotic disease as the dependent variable, we found the TT genotype of angiotensinogen (p=0.001394) statistically significant, besides the age (p=0.019802). **Conclusions:** The survival of hemodialysis patients is likely to be influenced not only by well-known risk factors like age, but also by TT of the angiotensinogen M235T gene.

Keywords: cause of death, hemodialysis, end-stage renal failure, end-stage renal disease, chronic renal disease, angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene I/D polymorphisms, angiotensinogen gene M235T polymorphisms, lethality, mortality, survival.

1 INTRODUÇÃO

A prevalência de pacientes em terapia de substituição renal (TSR) vem aumentando progressivamente em todo o mundo, inclusive no Brasil.^{1,2,3} O número de pacientes mantidos em programa crônico de diálise em nosso país mais do que triplicou quando comparamos 1994 com 2009. Em 1994, tínhamos 24.000 pacientes em programa dialítico; em 2009, segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) de janeiro de 2009, o número estimado de pacientes com insuficiência renal crônica terminal (IRCT) em diálise era de 77.589,³ dos quais 89,6% estavam em hemodiálise.³

A SBN realiza anualmente coleta de dados sobre incidência, prevalência e letalidade de pacientes em diálise no Brasil. Os resultados dos últimos censos realizados pela SBN são publicados no sítio eletrônico da instituição⁴ e se restringem à fase dialítica da doença, captando informações sobre aqueles pacientes que tiveram acesso a essa modalidade de terapia, tanto no Sistema Único de Saúde (SUS) quanto na atenção suplementar (planos e seguros de saúde).

Em 1º de julho de 2010, o número estimado de pacientes em diálise foi de 92.091. As estimativas nacionais das taxas de prevalência e de incidência de insuficiência renal crônica em tratamento dialítico foram de 483 e 100 pacientes por milhão da população, respectivamente. O número estimado de pacientes que iniciaram tratamento em 2010 foi de 18.972. Dos pacientes prevalentes, 30,7% tinham idade igual ou superior a 65 anos; 90,6% estavam em hemodiálise; 9,4% em diálise peritoneal; 38,7% (35.639) estavam em fila de espera para transplante; e 28% eram diabéticos (dados do Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia).⁴

A taxa anual bruta de letalidade de pacientes em TSR no Brasil foi de 17,1% em 2009³ e de 17,9% em 2010.⁴ Apesar dos grandes avanços tecnológicos das últimas décadas no tratamento da doença renal crônica, a doença cardiovascular continua sendo a principal causa de morbidade e letalidade nos pacientes renais crônicos, sobretudo na população em diálise. A letalidade cardiovascular de pacientes hemodialisados é elevada (40% a 50% da população de renais crônicos), sendo bem superior à da população geral.^{5,6} Assim, ao contrário do que vem acontecendo na população geral, na qual a mortalidade cardiovascular vem diminuindo a cada ano, nos pacientes hemodialisados a letalidade por doença cardiovascular vem aumentando.⁴⁻⁸

Os fatores de risco cardiovasculares tradicionais apenas não são capazes de explicar a alta taxa de letalidade da população com doença renal crônica (DRC) dialítica. Outros fatores precisam ser pesquisados. Até o presente momento, não encontramos nenhum trabalho brasileiro correlacionando os polimorfismos dos genes da ECA associados ao angiotensinogênio com a sobrevida desses pacientes hemodialisados. A nosso ver, a chave para uma maior sobrevida passa por um melhor conhecimento dos fatores de risco, tradicionais ou não, associados ao prognóstico dessa população, a fim de que possamos identificar subpopulações com características clínicas e genéticas com maior grau de risco e, assim, inferir formas mais intensivas de tratamento.

2 OBJETIVOS

2.1 Primários

Avaliar a sobrevida em onze anos de pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise em quatro centros do estado do Rio de Janeiro (ERJ) e analisar a correlação da letalidade global dessa população com os fatores de risco cardiovascular e com os polimorfismos D/I e M235T dos genes da enzima de conversão da angiotensina I e do angiotensinogênio, respectivamente.

2.2 Secundários

Analisar as causas de morte dessa população, por sexo e faixa etária.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Este tópico tem como objetivo proceder a uma revisão acerca da doença renal crônica (DRC) em seus aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos e evolutivos e associar essa doença a marcadores genéticos, com ênfase no sistema renina-angiotensina-aldosterona e seu possível impacto na sobrevida dos pacientes hemodialisados (em fase terminal da DRC).

3.1 O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

O conhecimento deste sistema iniciou-se em 1898, quando Tigerstedt e Bergman,⁹ trabalhando com extratos alcoólicos e aquosos de córtex renal de coelhos, obtiveram uma substância cujo efeito era aumentar a pressão arterial (PA) ao ser injetada em animais. Eles a chamaram de renina.

Em 1934, Goldblatt e colaboradores¹⁰ demonstraram pela primeira vez que era possível produzir uma elevação mantida da pressão arterial mediante o clampeamento das artérias renais.

Através de experimentos utilizando o modelo de Goldblatt (1934),¹⁰ Braun-Menéndez,¹¹ na Argentina, e Irvin Page,¹² nos Estados Unidos (EUA), descreveram, em 1939, uma substância que produzia hipertensão arterial de causa renal. Braun-Menéndez a chamou de hipertensina e Irvin Page, de angiotonina. Em 1958, por se tratar da mesma substância, esses dois nomes se fundiram, e a substância descoberta passou a ser conhecida como angiotensina.

A partir do descobrimento da angiotensina, o sistema renina-angiotensina-aldosterona passou a ser muito pesquisado. No Brasil, Sérgio H. Ferreira¹³ e Eduardo Krieger,¹⁴ em 1965, descobriram no veneno da cobra jararaca a existência de uma substância capaz de bloquear esse sistema.

O conhecimento do papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona em seus aspectos fisiológicos, como na fisiopatologia de doenças que acometem o sistema cardiovascular, tem ajudado no entendimento evolutivo de algumas doenças, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a nefropatia diabética.

3.1.1 Efeitos cardiovasculares e renais do sistema renina-angiotensina (SRA)

A influência do sistema renina-angiotensina sobre as funções cardiovasculares e renais é extremamente complexa, envolvendo mediadores e receptores variados, e múltiplos mecanismos de sinalização intracelular.

O SRA influencia o sistema cardiovascular de forma tanto direta, alterando a morfologia e a função cardíaca e vascular, quanto indireta, modificando o ganho dos reflexos cardiovasculares, o volume sanguíneo e o nível circulante e tecidual de hormônios e autacoides – como vasopressina, endotelinas, glicocorticoides, cininas, prostaglandinas e óxido nítrico. Essa pluralidade de efeitos cardiovasculares do SRA está basicamente associada à distribuição difusa no organismo dos receptores angiotensinérgicos, principalmente do subtipo AT1. Esses receptores são expressos nos rins, no coração, no fígado, no pulmão, na artéria aorta – e também em outros vasos –, no cérebro, nas glândulas suprarrenais e em várias outras glândulas endócrinas. Os receptores AT2, embora mais abundantes na vida fetal, são encontrados na idade adulta em diversos tecidos, incluindo glândulas suprarrenais, coração, artéria aorta, rins, ovários, útero e cérebro.^{15,16}

Outros peptídeos desse sistema, especialmente a angiotensina-(1-7), que, na maioria das vezes, exerce ações opostas à angiotensina II, conferem ao SRA uma influência dual em vários tecidos e em funções ligadas ao sistema cardiovascular. Essa característica dual permite ao SRA influenciar o crescimento vascular, por exemplo, tanto estimulando – através da angiotensina II – quanto inibindo esse crescimento – através da angiotensina-(1-7).¹⁷ Logo, em alguns tecidos, a ação predominante do perfil do SRA pode depender mais do perfil local de angiotensinas e/ou de receptores – AT1 e AT2 – do que do nível absoluto das angiotensinas circulantes – angiotensina II ou da angiotensina-(1-7).

Existem evidências de que a angiotensina II e outras angiotensinas possam ser formadas no coração.¹⁸ Dessa forma, o tecido miocárdio seria influenciado não só pelos níveis circulantes de angiotensinas como também pela formação local desses peptídeos. A renina, o angiotensinogênio, a ECA e os receptores angiotensinérgicos também estão presentes no miocárdio.¹⁸ A maior parte da renina existente no miocárdio é aparentemente de origem renal, havendo no entanto evidências de que em certas condições, como a isquemia, ocorra aumento da expressão de RNA mensageiro (RNAm) para a renina.¹⁹ O angiotensinogênio também é sintetizado no coração, principalmente na vigência de hipertrofia ou de insuficiência cardíacas.²⁰⁻²²

A hipertrofia cardíaca patológica se caracteriza tanto por um aumento do tamanho dos miócitos ventriculares quanto pelo aumento da expressão de genes usualmente encontrados na vida fetal, como miosina de cadeia pesada (beta-MHC), alfa-actina e peptídeo atrial natriurético, aumento que poderia ser decorrente de reprogramação da carga genética miocitária. Um aumento de proteínas da matriz extracelular, como o colágeno (principalmente dos tipos I e III) e a fibronectina, é outra característica da hipertrofia cardíaca. Essas alterações são as principais responsáveis pela fibrose cardíaca ou pelo remodelamento cardíaco, que desempenham papel crítico na redução do desempenho cardíaco e na fisiopatologia da insuficiência cardíaca. A produção de proteínas da matriz

extracelular é principalmente feita por fibroblastos e aumenta em resposta a estímulos hipertróficos, como a sobrecarga hemodinâmica. A angiotensina II participa de todos esses eventos acima descritos, incluindo a hipertrofia dos miócitos, a reprogramação gênica miocitária, a proliferação de fibroblastos e o acúmulo de proteínas da matriz extracelular. Todos estes efeitos parecem depender da ativação dos receptores AT1.²⁰⁻²²

A angiotensina II é o principal estímulo para a síntese de aldosterona pelas glândulas suprarrenais. Esse hormônio pode também ser formado localmente no coração e essa formação é também estimulada pela angiotensina II. A aldosterona produz importantes efeitos no coração como o aumento na produção de colágeno tipo I e no acúmulo de proteínas que podem estar envolvidas no processo da hipertrofia. A importância fisiopatológica da aldosterona foi enfatizada pelo estudo RALES (do inglês, *Randomized Aldactone Evaluation Study*) que mostrou que a associação de antagonistas da aldosterona com os inibidores da ECA e diuréticos de alça reduziu significativamente a letalidade, em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática.¹⁸

A angiotensina II tem geralmente efeito vasoconstrictor, ao passo que a angiotensina IV e a angiotensina-(1-7) são preferencialmente vasodilatadoras.^{15,17}

As células endoteliais possuem tanto receptores AT1 quanto receptores AT2.¹⁵ Existem evidências da existência de receptores endoteliais específicos para a angiotensina-(1-7)²³ e também para a angiotensina IV.²⁴ Esses receptores endoteliais estão em contato direto com a angiotensina II circulante. A ativação de receptores tanto AT1 quanto AT2 no endotélio pode produzir um efeito vasodilatador que contrabalançaria o efeito vasoconstrictor por ação direta nas células musculares lisas (via ativação de receptores AT1). O mesmo efeito vasodilatador é produzido pela angiotensina-(1-7).^{25,26} O efeito vasodilatador via receptores endoteliais AT1 envolve liberação de óxido nítrico e prostaglandinas, principalmente prostaciclina; já aquele mediado por receptores AT2 parece envolver mecanismos não dependentes de óxido nítrico ou das prostaglandinas, sendo decorrente de metabólitos do ácido aracdônico produzidos pela via citocromo P-450 monooxigenase.^{15,16,27} O efeito vasodilatador da angiotensina-(1-7) envolve a liberação não só do óxido nítrico, como também de prostaglandinas. Além da influência vasodilatadora, a estimulação dos receptores endoteliais AT1 favorece a produção de endotelinas. Atuando no endotélio, o SRA também exerce influência modulatória importante no crescimento e na proliferação celulares. A estimulação tanto de receptores endoteliais AT1 quanto de receptores AT2 e AT1-7 pode antagonizar as ações tróficas exercidas pelos receptores AT1 na musculatura lisa.²⁵⁻²⁷

Os efeitos da angiotensina II no endotélio, principalmente quando em excesso, são predominantemente deletérios, causando disfunção endotelial e fibrose vascular. A estimulação da produção de TGF-beta (transforming growth factor beta),¹⁸ endotelinas e PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) contribuem para esses efeitos. A produção de PAI-1, por exemplo, reduz a conversão do plasminogênio em plasmina. A plasmina participa de forma importante na degradação da matriz extracelular e pode também ativar várias metaloproteases que hidrolisam o colágeno. Logo, o aumento da expressão de PAI-1 pela angiotensina II tem como consequência um aumento da fibrogênese. Evidências sugerem que a angiotensina IV seria na verdade a mediadora desse efeito.²⁴

A ligação da angiotensina II nos receptores AT1 da vasculatura (levando a uma potente ação vasoconstrictora) ativa a proteína G, com a consequente ativação de fosfolipase C-beta e a formação de 1,4,5-trifosfato e de diacilglicerol. O aumento da concentração intracelular de cálcio e a ativação da proteína C quinase consequentes a esses eventos

resultariam nos efeitos biológicos da angiotensina II nessas células. Além do efeito vasoconstrictor direto, a angiotensina II promove hipertrofia e remodelamento da musculatura lisa vascular, efeito dependente da fosforilação de tirosina-quinase.^{15,16}

Principalmente na vasculatura, o SRA e o sistema caliceína-cininas exercem ações opostas. O SRA também tem papel fundamental na regulação do equilíbrio hidroeletrólítico em várias situações fisiológicas e fisiopatológicas, principalmente por meio de seus efeitos renais.²⁸ Esses efeitos do SRA sobre o rim são bastante complexos, pois envolvem a participação de diversos mediadores que agem em vários tipos e subtipos de receptores angiotensinérgicos. Os componentes do SRA modulam a função renal, atuando nos níveis vascular, glomerular e tubular, além de interagirem com outros mediadores.²⁸

Um dos mecanismos de ativação do SRA se dá pelos estímulos que promovem a liberação da renina, armazenada no aparelho justaglomerular. A liberação da renina é regulada pelo grau de estiramento da arteríola aferente do glomérulo. A diminuição do estiramento das células justaglomerulares produziria hiperpolarização e queda das concentrações de cálcio intracelular, aumentando a liberação de renina.²⁹ Importante também é o papel de sinais tubulares na liberação da renina. A redução da concentração do sódio tubular provoca inibição à liberação de renina, enquanto o aumento do sódio tubular a estimula. A inibição da secreção da renina é feita principalmente por um mecanismo de retroalimentação de alça curta por meio da angiotensina II intrarrenal ou circulante.²⁹ Há também um controle neural importante (receptores beta-adrenérgicos) e uma modulação hormonal e local sobre a liberação da renina.³⁰ A prostaglandina E2 e a prostaciclina exercem um efeito estimulatório da renina, enquanto a endotelina, a vasopressina, o peptídeo atrial natriurético e o óxido nítrico a inibem.²⁹ Enfim, em resposta a uma série de estímulos sistêmicos e locais, pode ocorrer liberação da renina, que resultará na formação da angiotensina II (e em outras angiotensinas) tanto circulante quanto no local.^{16,25}

De forma análoga ao que ocorre no coração, alguns estudos demonstraram a presença de um SRA renal intrínseco que participa da regulação hemodinâmica renal, do balanço túbulo-glomerular e da homeostase do sódio.³¹ A renina, o angiotensinogênio, a ECA e os receptores angiotensinérgicos estão localizados em diversas porções do néfron. A expressão desses componentes pode ser modulada. Foi observado, por exemplo, que o RNAm para o angiotensinogênio e para a renina, no córtex renal, tem sua expressão modulada segundo a ingestão de sódio, aumentando em presença de depleção desse íon.^{32,33} Foram também identificados oito peptídeos angiotensinérgicos em homogenato de tecido renal.³⁴ Os níveis renais de angiotensina I, angiotensina II, angiotensina-(1-7) e angiotensina-(1-9) foram maiores que os níveis circulantes.³⁴ Esses dados sugerem uma possível participação local de outras angiotensinas, sobretudo a angiotensina-(1-7), nas ações renais do SRA.

Em relação aos receptores angiotensinérgicos, alguns estudos têm mostrado a presença de receptores AT1 em todo o rim, principalmente no córtex.^{35,36} Os receptores AT2, embora menos abundantes em animais adultos, têm sido detectados no glomérulo e em túbulos distais.^{37,38} Existem evidências de que a expressão desses receptores pode variar de acordo com o desenvolvimento e a maturação pós-natal do rim.³⁹ Além dos receptores AT1 e AT2, outras angiotensinas, como a angiotensina-(1-7) e a angiotensina IV, ligam-se a receptores específicos em nível renal.^{17,25} Em síntese, assim como no coração e nos vasos, o SRA exerce efeitos renais tanto através de seus mediadores circulantes quanto pelo perfil local de seus componentes.

Fisiologicamente, a angiotensina II age como um hormônio circulante e como um componente ativo do SRA intrarrenal, promovendo a retenção de sal e água e,

consequentemente, a manutenção do fluido extracelular.^{40,41} A principal ação da angiotensina II em estados de concentração do volume do líquido extracelular é reduzir a excreção renal de sódio por meio de alterações na hemodinâmica renal, por ação direta sobre o túbulo proximal – aumentando a reabsorção de sódio – e, principalmente, pelo aumento da reabsorção, mediada pela aldosterona, desse íon nos túbulos distal e coletor. Adicionalmente, a angiotensina II promove a liberação da vasopressina e aumenta a sede, o apetite por sal e a absorção intestinal de sódio, que também levam a um aumento volêmico.⁴⁰ A angiotensina II, além da sua ação sistêmica, também atua diretamente sobre o rim, determinando efeito antinatriurético.^{40,41} Essas ações acontecem em concentrações baixas de angiotensina II (picomoles) quando comparadas às concentrações de dez a cem vezes maiores necessárias para os efeitos extrarrenais.⁴⁰

As ações extrarrenais da angiotensina II com reflexos diretos na função renal incluem a estimulação do sistema nervoso simpático e o aumento da liberação da aldosterona.⁴⁰ O efeito antinatriurético da angiotensina II pode ser mediado, em parte, pelo aumento da atividade da inervação simpática sobre o rim, determinando uma vasoconstrição renal e, consequentemente, uma maior reabsorção tubular do sódio.⁴⁰ A outra ação extrarrenal é o estímulo à biossíntese da aldosterona pela camada glomerular da medula da glândula suprarrenal, determinando um aumento da reabsorção do sódio e da água no néfron distal.⁴¹

Dois ações diretas da angiotensina II em baixas concentrações são reconhecidas: a vasoconstrição da arteríola eferente e o aumento da reabsorção tubular do sódio. A angiotensina II eleva significativamente a resistência da arteríola eferente, alterando menos o tônus desta arteríola, a não ser que haja aumento da pressão de perfusão renal.^{41,42} O resultado do aumento desproporcional na resistência da arteríola eferente em relação à aferente é a elevação do gradiente de pressão hidráulica transglomerular, levando a uma maior pressão transcápsular de ultrafiltração.⁴² Esse efeito, que se dá predominantemente sobre a arteríola eferente, faz que o ritmo de filtração glomerular (FG) seja mantido constante pelo aumento da fração de filtração, principalmente quando há queda da pressão de perfusão renal.⁴³

A angiotensina II também promove a liberação de substâncias vasodilatadoras, tais como o óxido nítrico e metabólitos do ácido aracdônico (PGE₂, PGI₂ e ácido epoxieicosatrienoico), que contrarregulam seus efeitos vasoconstritores.⁴⁴ Além dessas substâncias vasodilatadoras, a angiotensina II aumenta a expressão gênica, a síntese e a liberação de endotelina 1 (ET-1), que é um potente vasoconstritor.⁴⁵ Os efeitos da angiotensina II sobre a hemodinâmica renal são bastante complexos e podem ser modulados por fatores parácrinos e autócrinos.⁴⁴

Além desse efeito vascular, a angiotensina II exerce grande influência no tônus da região mesangial do glomérulo, pois promove a contração das células mesangiais, determinando a redução do coeficiente de ultrafiltração dos capilares glomerulares. Esse efeito é atenuado pela ação vasodilatadora das prostaglandinas, cuja produção é estimulada também pela angiotensina II.⁴⁴ A segunda ação direta da angiotensina II sobre o rim se dá em nível do túbulo proximal. A angiotensina II possui um efeito bimodal sobre o transporte do sódio no túbulo proximal. Quando em concentrações menores, a angiotensina II estimula significativamente a reabsorção tubular de sódio; e, em concentrações mais elevadas, inibe esse transporte.⁴⁶ A angiotensina II participa também na regulação da excreção renal de ácidos.

Em contraste com seus efeitos antinatriuréticos, a angiotensina II produz natriurese quando infundida em concentrações suprafisiológicas capazes de elevar a pressão arterial média.^{28,41}

Semelhante ao ocorrido no sistema cardiovascular, no nível renal, a angiotensina II também participa de mecanismos fisiopatológicos, envolvidos em diversos tipos de glomerulosclerose, por meio do estímulo à fibrogênese, à hipertrofia de células mesangiais e ao crescimento celular.¹⁵ A angiotensina II influencia o crescimento de células mesangiais e a síntese de vários componentes da matriz extracelular pela ativação de receptores AT1. Os receptores AT2 parecem antagonizar alguns efeitos renais mediados pelos receptores AT1. Tanto os receptores AT1 quanto os receptores AT2 podem ser estimulados por outros mediadores do SRA, porém com menor afinidade de ligação do que a angiotensina II.¹⁵ A angiotensina IV e a angiotensina-(1-7) se ligam fracamente aos receptores AT1 e AT2, ligando-se também a receptores específicos.¹⁵ Logo, as ações renais do SRA vão variar conforme o envolvimento dos diversos mediadores e dos múltiplos receptores, e as interações variáveis com outros sistemas e substâncias reguladoras.

A angiotensina-(1-7) é degradada em angiotensina-(1-5) por ação da ECA.¹⁷ Dentre as ações biológicas mais relevantes da angiotensina-(1-7), várias se referem ao controle do equilíbrio hidroeletrólítico. A angiotensina-(1-7), semelhante ao que ocorre com a angiotensina II, parece ter uma ação natriurética ou antinatriurética, pelo menos em condições experimentais.¹⁵

A ECA é um dipeptidil-carboxipeptidase que remove dois aminoácidos da angiotensina I para formar a angiotensina II. Ela é expressa na membrana plasmática de células do pulmão e em células endoteliais dos sistemas cardiovascular e reprodutor. Além de remover os dois peptídios terminais da molécula da angiotensina I, a ECA degrada a bradicinina em bradicinina-(1-7). Em 2000, Turner junto com Tipnis e outros colaboradores descreveram pela primeira vez uma protease clonada de ácido desoxirribonucleico (DNA) de células obtidas de um paciente com linfoma. Como a sequência genômica dessa protease tem várias semelhanças estruturais com o gene da ECA humana, denominaram-na ACEH (do inglês, *angiotensin converting enzyme homolog*). Nesse mesmo ano, Donoghue e colaboradores clonaram, de DNA de tecido ventricular de um paciente com insuficiência cardíaca, outra proteína idêntica à ACEH, que rotularam de ACE2 (do inglês, *angiotensin converting enzyme*), ou ECA2 em português. A ECA2 é uma metaloprotease de 805 aminoácidos que apresenta homologia considerável com a ECA. Atua, porém, como uma carboxipeptidase e não como uma dipeptidil-carboxipeptidase, caso da ECA, expressando-se principalmente em células endoteliais do coração e rim. A ECA2 tem atividades biológicas distintas da ECA, convertendo a angiotensina I em angiotensina-(1-9), que, subsequentemente, é hidrolisada pela ECA em angiotensina-(1-7). A ECA2 hidrolisa a angiotensina II, produzindo, também, a partir daí, a angiotensina-(1-7). A ECA2, além de ser uma enzima-chave na geração de um potente vasodilatador – a angiotensina-(1-7) –, é essencial para a adequada função miocárdica.⁴⁷

Outros produtos do SRA também contribuem para os mecanismos reguladores da perfusão tecidual. É o caso da angiotensina-(1-7) já citada anteriormente e gerada diretamente da angiotensina I por endopeptidases (propil-endopeptidase, endopeptidase neutra, metaloprotease e prolil-carboxipeptidase), um potente vasodilatador que se opõe às ações tróficas da angiotensina II. Essas endopeptidases estão distribuídas em sítios os mais diversos, tais como no endotélio vascular, em tubos contornados proximais e distais, no cérebro e na musculatura lisa dos vasos.

A ativação crônica/desregulação do SRA induz uma cascata pró-inflamatória, pró-trombótica e aterogênica que está na base da lesão de vários órgãos-alvo (coração, cérebro, rim e endotélio vascular). Os possíveis mecanismos mantenedores da desregulação desse sistema devem ser importantes para o prognóstico de muitas doenças.

Em síntese, o SRA tem importantes ações cardiovasculares e renais mediadas pela angiotensina II e por outras angiotensinas, atuando em múltiplos receptores. O conhecimento pleno desse sistema poderá abrir novas perspectivas no entendimento evolutivo e mesmo no tratamento de doenças cardiovasculares e renais em seus múltiplos estágios, possibilitando assim as melhores tomadas de decisões médicas possíveis em cada estágio evolutivo de vida/doença.

3.2 Doença renal crônica

3.2.1 Conceitos

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome complexa causada por diversas doenças que geralmente têm em comum a redução lenta, progressiva e irreversível de uma das funções renais, ou seja, das funções glomerular, tubular e endócrina. Independentemente do insulto inicial provocada pela doença de base, a lesão progride com esclerose glomerular e fibrose intersticial, resultando em insuficiência renal crônica. É definida pela presença de algum tipo de lesão renal mantida há pelo menos três meses ou mais com ou sem redução da função de filtração glomerular (FG). Ela é classificada em estágios de acordo com a evolução. Em sua fase mais avançada (chamada de fase terminal de insuficiência renal crônica), os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno, instalando-se a uremia.⁷

3.2.2 Etiologia

Inúmeras são as doenças que podem levar à DRC. Do ponto de vista didático, elas podem ser decorrentes de:

1) Doenças renais primárias: glomerulonefrites crônicas, pielonefrites/nefropatias túbulo-intersticiais crônicas (infecções ou drogas, como o uso crônico de analgésicos ou anti-inflamatórios, etc.), doenças obstrutivas crônicas (calculose, tumores, fibrose retroperitoneal, bexiga neurogênica, etc.).

2) Doenças sistêmicas: diabetes melito, hipertensão arterial, doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, vasculites, etc.), gota complicada, amiloidose, mieloma múltiplo, nefropatia por IGA (doença de Berger). Nos EUA, a diabetes melito é a principal causa de DRC; no Brasil como um todo e no estado do Rio de Janeiro em particular, a hipertensão arterial vem em primeiro lugar (anexos A e B).

3) Doenças hereditárias: rins policísticos, síndrome de Alport, cistinose.

4) Malformações congênitas: agenesia renal, hipoplasia renal bilateral, válvula de uretra posterior.

5) Rejeição crônica do transplante renal.

3.2.3 Prevalência

Atualmente, a doença renal crônica vem chamando a atenção de estudiosos, autoridades governamentais e profissionais de saúde em todo o mundo, devido ao rápido aumento de sua prevalência, aliado à constatação de que o número de doentes sem diagnóstico é muito superior ao atualmente detectado e de que a DRC tem uma participação relevante no aumento do risco cardiovascular. A estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) para 2004 eram de que existiam cerca de 500 milhões de pacientes com DRC no mundo. Em 2009, segundo a mesma organização, a DRC atingia 11% da população mundial. Para o Brasil, a estimativa era de 10 milhões de pessoas com DRC no Brasil em 2010, segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN),⁴⁸ dados que estão disponíveis no sítio eletrônico da SBN. Na verdade, porém, há poucos estudos disponíveis sobre a prevalência da DRC em nosso país. É uma patologia extremamente frequente principalmente entre os adultos, embora seja subdiagnosticada e, assim, não tratada, constituindo importante problema médico e de saúde pública. O registro de coleta de dados dos Estados Unidos (United States Renal Data System – USRDS)⁵ tem produzido há mais de uma década informações sobre o tratamento dialítico naquele país. O envio de dados para o USRDS é obrigatório nos EUA, o que torna seus números grandemente confiáveis. Também são exemplos de fornecimento de dados sobre esses pacientes o registro latino-americano e o australiano.

O monitoramento da doença renal crônica terminal (DRCT) no Brasil é realizado por três grandes fontes de informações em saúde: o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) e o subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (Apac), todos com cobertura nacional.

A Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (Pnad) realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2008 estimou a prevalência da DRC nas regiões do Brasil: 2,8 casos por 100.000 habitantes no Norte; 3,9 casos por 100.000 habitantes no Nordeste; 10,7 casos por 100.000 habitantes no Centro-Oeste; 11,7 casos por 100.000 habitantes no Sudeste; e 13,3 casos por 100.000 habitantes no Sul do país.⁴⁹

3.2.4 Classificação (estadiamento)

Para efeitos clínicos, epidemiológicos e didáticos, a DRC pode ser dividida em cinco estágios funcionais, de acordo com o nível da taxa de filtração glomerular (TFG), também chamado de ritmo de filtração glomerular (RFG). Esses estágios são:

- 1) Fase de lesão renal com função renal normal: já existe lesão renal em fase inicial, com filtração glomerular acima de 90 ml/min./1,73 m²;
- 2) Fase de insuficiência renal funcional ou leve: ocorre déficit da função renal com ritmo da filtração glomerular entre 60 e 89 ml/min./1,73 m²; nessa fase, os níveis sanguíneos de ureia e creatinina são normais e não há sintomas clínicos importantes;
- 3) Fase de insuficiência renal laboratorial ou moderada: a avaliação laboratorial mostra níveis elevados de ureia e creatinina com ritmo de filtração glomerular entre 30 e 59 ml/min./1,73 m². O paciente apresenta sinais e sintomas discretos da doença;
- 4) Fase de insuficiência renal clínica ou severa: existem sinais e sintomas evidentes da doença, e o ritmo de filtração glomerular está entre 15 e 29 ml/min./1,73 m² e

5) Fase de insuficiência renal terminal ou dialítica: nessa fase, o paciente encontra-se intensamente sintomático, necessitando de diálise ou de transplante renal como forma de tratamento; o ritmo de filtração glomerular é inferior a 15 ml/min./1,73 m².⁷

A estimativa da filtração glomerular representa uma ótima maneira de mensurar a função renal. Como visto acima, a FG é usada no estadiamento da DRC. A FG não pode ser medida de forma direta, mas se uma substância tem sua concentração estável no plasma, sendo livremente filtrada no glomérulo renal, e não é secretada, reabsorvida, metabolizada ou sintetizada pelo rim, a sua concentração filtrada é igual a sua quantidade excretada na urina, e nós podemos utilizá-la para estimar a filtração glomerular.

O valor da creatinina sérica era usado como marcador para avaliar a função renal, sendo anormal em valores acima de 1,2 mg/dl para mulheres e 1,4 mg/dl para homens. Contudo, nas fases iniciais da DRC, esse valor não é um bom indicativo da disfunção renal por ser influenciado por fatores como idade, sexo, massa muscular, dieta, medicamentos e substâncias endógenas. Logo, já não deve ser utilizado.

A depuração (“clearance”) da creatinina na urina de 4 horas ou de 24 horas é um exame mais preciso, porém inconveniente na prática clínica diária, por causa da grande possibilidade de erros, da dificuldade para a coleta adequada da urina, pelo custo e pelo grande tempo despendido. Além disso, com a redução da função renal, o clearance de creatinina passa a superestimar cada vez mais a função renal real. O clearance de creatinina é calculado multiplicando a creatinina urinária pelo volume urinário em ml/minuto e dividindo-se esse resultado pela creatinina plasmática. Na prática clínica diária, a depuração estimada da creatinina (DEC) pode ser usada no diagnóstico e no estadiamento da disfunção renal. A DEC tem boa correlação com o ritmo de filtração glomerular. A fórmula de Cockcroft-Gault é a mais utilizada; nela a DEC (ml/min.) é igual a 140 menos a idade em anos vezes o peso em Kg, dividindo-se o resultado pela multiplicação por 72 da creatinina plasmática em mg/dl. Em mulheres, multiplicar o valor total obtido por 0,85. O ritmo de filtração glomerular também pode ser determinado pelo clearance de inulina ou por métodos radioisotópicos. Ambos são caros, trabalhosos e consomem tempo.⁵⁰

Outras equações⁵⁰ além da de Cockcroft-Gault também podem ser utilizadas na estimativa da filtração glomerular, como, por exemplo, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ou Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

3.2.5 O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e as nefropatias diabéticas e não diabéticas

A nefropatia diabética (ND) atinge cerca de 35% dos pacientes com diabetes melito do tipo 1 e de 10% a 40% daqueles com o tipo 2. A proteinúria está associada ao aumento da letalidade por doença renal e cardiovascular. Participam da sua gênese fatores metabólicos e genéticos e o SRAA sofre influência destes fatores, contribuindo para a instalação e a perpetuação do processo de lesão renal. A inibição desse sistema tem constituído a principal medida capaz de reduzir a velocidade de progressão da ND.

A história natural da ND é mais conhecida no diabetes tipo 1. As características iniciais são hiperfiltração glomerular e hipertrofia renal. Indivíduos geneticamente predispostos, sob hiperglicemia crônica, desenvolverão, durante anos, alterações estruturais nos glomérulos, com expansão da matriz mesangial, espessamento da membrana basal e distúrbio na permeabilidade para macromoléculas, cuja consequência é a albuminúria. A

glicosilação não enzimática compromete a fagocitose do mesângio, acarreta acúmulo de macromoléculas e expansão mesangial, e altera a produção de proteoglicans sulfatados na membrana basal glomerular, facilitando assim a passagem transmembrana de moléculas com carga negativa, como a albumina. A microalbuminúria (de 20 µg/min. a 200 µg/min.) define o estágio incipiente; o estágio seguinte se caracteriza por proteinúria maciça, que evolui com declínio progressivo da filtração glomerular.

Por estimular a deposição da matriz extracelular, a angiotensina II pode contribuir para a expansão mesangial na ND. A deposição de colágeno nesse local pode ser mediada por aumento na expressão de fatores de crescimento, tais como o TGF-beta (do inglês, *transforming growth factor beta*). O acúmulo da matriz extracelular é a clássica manifestação histopatológica da glomeruloesclerose progressiva da ND.

Os efeitos deletérios da angiotensina II são demonstrados em estudos experimentais nos quais as infusões resultam em aumento da pressão intraglomerular⁵¹ e da excreção de proteínas.⁵² No diabetes tipo 1, a microalbuminúria associa-se à hipertensão arterial e ao risco aumentado de nefropatia avançada. O encontro de microalbuminúria em diabéticos tipo 2 tem sido interpretado como indicativo de alto risco de morbiletalidade, especialmente cardiovascular.^{53,54} Mesmo em população não diabética, a microalbuminúria tem se associado à coronariopatia, à doença arterial periférica, à hipertensão arterial e ao envelhecimento.⁵⁵ A microalbuminúria é considerada marcador de lesão vascular endotelial generalizada,⁵⁶ constituindo a manifestação dessa lesão no território da microvasculatura renal. Contribui para essa afirmativa o fato de a microalbuminúria e a microangiopatia diabética estarem associadas a taxas aumentadas do fator de von Willebrand,⁵⁷ da ECA,⁵⁸ da renina plasmática inativa⁵⁹ e da homocisteína sérica,⁶⁰ todas consideradas marcadores de disfunção endotelial. A ND é uma das principais causas de insuficiência renal crônica no Primeiro Mundo.⁶¹

O surgimento de proteinúria em pacientes diabéticos está associado ao aumento significativo na letalidade, não apenas pela doença renal, mas também por doença cardiovascular.⁶² É a hiperglicemia crônica, acompanhada de distúrbios hemodinâmicos, a principal responsável pelas alterações funcionais e estruturais dos glomérulos que resultam em perda urinária de proteínas e, ainda, pela aterogênese acelerada da macrovasculatura. Não só fatores metabólicos, mas também fatores genéticos parecem estar envolvidos na etiopatogênese da ND. A importância do componente genético foi inicialmente sugerida pelas observações de agregação familiar da nefropatia, cuja base poderia ser a susceptibilidade à hipertensão arterial.⁶³ A predisposição genética à hipertensão parece estar acompanhada de diminuição da resistência vascular pré-glomerular, expondo, assim, os capilares intraglomerulares aos efeitos deletérios de pequenos aumentos da pressão arterial.

Na busca de polimorfismos genéticos associados à ND, uma metanálise demonstrou risco elevado de ND, doença renal não diabética e doença coronariana em indivíduos homocigotos para deleção (DD) de uma sequência de pares de bases no íntron 16.⁶⁴ O efeito funcional desse polimorfismo se dá sobre os níveis da ECA, os quais têm como consequência fisiológica diferentes níveis circulantes da angiotensina II.

O SRAA está também envolvido na evolução das lesões glomerulares não diabéticas para a cronicidade. Na verdade inúmeros processos parecem estar envolvidos no desenvolvimento e na progressão das doenças glomerulares. Esses mecanismos não são mutuamente exclusivos e podem estar presentes, com maior ou menor intensidade, em diferentes fases evolutivas da doença. A angiotensina II, por meio dos seus efeitos endócrinos, parácrinos e autócrinos exerce papel de destaque.

Ao lado da hipertensão glomerular, há hipertensão arterial sistêmica, que acompanha os pacientes portadores de insuficiência renal crônica terminal em 90% dos casos, independente da etiologia.⁶⁵ Além de ser causa, a hipertensão arterial é um dos principais fatores na progressão de qualquer nefropatia, seja ela diabética ou não. E sabemos que o SRAA está intimamente associado à hipertensão arterial.

3.2.6 Interação entre a DRC e as doenças cardiovasculares (DCV)

Alguns estudos^{66,67} mostraram a associação da filtração glomerular com a taxa de eventos cardiovasculares. Nesses, estudos a taxa de eventos foi ajustada pela idade para a eliminação do fator idade, por si só um marcador de risco cardiovascular. Mesmo excluindo o fator idade, esses estudos demonstraram que à medida que diminui o clearance de creatinina aumenta o risco de eventos cardiovasculares, tais como acidente vascular encefálico ou infarto agudo do miocárdio. Além da redução da filtração glomerular, a perda de proteínas, seja pela microalbuminúria ou pela proteinúria franca, também foi relacionada com o maior risco cardiovascular.^{68,69}

A confluência de doença cardíaca com doença renal tem levado os pesquisadores a analisarem novas abordagens etiopatogênicas. Sabe-se que portadores de doença renal têm alta prevalência de doenças cardiovasculares (DCV) e as sequelas a elas associadas, fato que é explicado apenas parcialmente pelos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, como hipertensão, diabetes melito e dislipidemia. Novos fatores de risco de DCV em portadores de DRC parecem desempenhar importante papel na interação coração-rim.

O mecanismo de defesa do rim para compensar a queda da filtração glomerular é estimular o SRA. À medida que se acentua a diminuição da filtração glomerular, aumenta a estimulação neuro-humoral, tornando-se deletéria para o organismo, com o excesso de angiotensina II, principalmente em nível tecidual, em vários locais – como no coração e nos rins. Esse processo continuado gerará uma atividade proliferativa mesangial mais acelerada. Tudo indica ser esse o principal marcador de risco cardiovascular desses pacientes, da mesma forma que o elo deflagrador desse mecanismo parece ser o SRA exacerbado.

3.3 Insuficiência renal crônica terminal (IRCT)

3.3.1 Prevalência

A prevalência da insuficiência renal crônica terminal têm aumentado no Brasil¹⁻³ e no mundo – a Sociedade Brasileira de Nefrologia estimava em mais de 1 milhão de pessoas com IRCT, no mundo, em 2008. Segundo dados dessa sociedade, em janeiro de 2009, o número estimado de pacientes com IRCT em diálise no Brasil foi de 77.589.³ E, desses, 89,6% estavam em hemodiálise.³ O número estimado de pacientes em diálise no nosso país foi de 92.091 em 1º de julho de 2010. No Brasil as taxas estimadas de prevalência e de incidência de insuficiência renal crônica em tratamento dialítico foram de 483 e 100 pacientes por milhão da população, respectivamente. O número estimado daqueles que iniciaram tratamento foi de 18.972 em 2010. Neste mesmo ano a taxa anual de mortalidade bruta foi de 17,9%. Dos pacientes prevalentes, 30,7% tinham idade igual ou superior a 65 anos; 90,6% estavam em hemodiálise e apenas 9,4% em diálise peritoneal; 38,7% estavam em fila de espera para transplante e 28% eram diabéticos (censo da SBN).⁴⁸

A despeito dos inúmeros esforços para se coletar dados relativos aos pacientes com IRCT no Brasil, não temos um sistema nacional de registro que forneça, anualmente, dados confiáveis do ponto de vista epidemiológico. Além disso, o nosso conhecimento de dados a respeito de pacientes com IRC em estágio não terminal é ainda muito precário. A principal fonte para a coleta destes dados tem sido a SBN.⁴

O custo elevado para manter pacientes em Terapia Renal Substitutiva (TRS) tem sido motivo de grande preocupação por parte de órgãos governamentais, que em nosso meio subsidiam a grande maioria desses tratamentos. Os gastos com o programa de diálise e de transplante renal no Brasil situaram-se ao redor de R\$ 2 bilhões no ano de 2006, gerando um enorme ônus para o Estado. O Brasil é o terceiro maior mercado de hemodiálise do mundo (SBN).⁴ As consequências humanas, sociais e econômicas desse quadro são devastadoras. A expectativa de vida é reduzida, os riscos de doenças cardiovasculares, aumentados e o ônus recai não somente sobre o Estado, mas também sobre o portador, seus familiares e amigos.

3.3.2 Tratamento da IRCT

Na fase de IRCT, as principais terapias de substituição da função renal são:

1) Diálise, com as seguintes modalidades:

1.1) Modalidades extracorpóreas:

- a) hemodiálise clássica, curta, convencional, intermitente, não domiciliar (3 vezes por semana);
- b) hemodiálise prolongada, expandida, longa ou estendida, não domiciliar (3 vezes por semana);
- c) hemodiálise curta, diária, não domiciliar (5 a 6 vezes por semana);
- d) hemodiálise longa, diária, domiciliar (5 a 6 vezes por semana);
- e) hemodiálise contínua, domiciliar e não convencional (rim artificial portátil), em fase avançada de experimentação.

1.2) Modalidades intracorpóreas:

- a) Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua (DPAC) (DPCA) (CAPD, do inglês: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis).
- b) Diálise Peritoneal Cíclica Contínua (DPCC) (CCPD, do inglês: Cycling Continuous Peritoneal Dialysis) {= Diálise Peritoneal Automatizada (DPA) (APD, do inglês: Automated Peritoneal Dialysis)}.
- c) Diálise Peritoneal Intermitente Noturna (DPIN) (NIPD, do inglês: Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis) {= Diálise Peritoneal Noturna (NPD)}.
- d) Diálise Peritoneal Intermitente (DPI) (IPD, do inglês: Intermittent Peritoneal Dialysis).

2) Transplante renal.

Este trabalho estudou aqueles que estavam em hemodiálise (HD) clássica, modalidade da imensa maioria dos brasileiros que estavam sendo tratados naquela fase evolutiva da doença.

3.3.3 Letalidade da IRCT no mundo e no Brasil

O número de óbitos no Brasil por IRCT em tratamento dialítico no ano de 2009 foi de 13.235, segundo estimativas da SBN,³ e a maioria desses óbitos foram decorrentes de doença cardiovascular. A taxa de letalidade anual bruta em pacientes em hemodiálise no Brasil, em 2002, foi de 16,1%, superando as taxas observadas no Uruguai (15,9%), Austrália (15,8%), Chile (13,4%), França (11%), Alemanha (10%) e Japão (9,7%) (dados da SBN).⁴

A taxa anual bruta de letalidade de pacientes em terapia renal de substituição (TRS) no Brasil foi de 17,1% em 2009³ e de 17,9% em 2010.^{4,48} Apesar dos avanços tecnológicos ocorridos nas últimas décadas no tratamento da doença renal crônica, a doença cardiovascular (DCV) continua sendo a principal causa de morbiletalidade nestes pacientes sobretudo na população em diálise. A letalidade cardiovascular de pacientes hemodialisados é elevada (40% a 50% da população de renais crônicos), sendo bem superior à da população geral.^{5,6} E ao inverso do que vem ocorrendo na população geral, na qual a mortalidade cardiovascular vem diminuindo a cada ano, nos hemodialisados a letalidade por DCV vem crescendo.^{4,6}

A letalidade anual bruta de pacientes em diálise (número de óbitos/pacientes em diálise no meio do ano) no Brasil vem aumentando, apesar das melhorias técnicas, de equipamentos e de filtros de diálise. Talvez isso se deva ao fato de que esses avanços estejam sendo contrabalançados pela maior gravidade e maior idade dos pacientes que iniciaram o tratamento nos últimos anos. Assim, a letalidade foi de 13% em 2005 e 2006; de 14% em 2007; de 15% em 2008; de 17% em 2009; e de 17,9% em 2010 (dados da SBN).⁴

Segundo a SBN, as principais causas de letalidade dos pacientes em TRS em 2008 foram: doenças cardiovasculares (46,8%) – 36,9% por doenças cardíacas e 9,9% por acidente vascular cerebral; causas infecciosas (26%); outras causas (21,2%); e causas desconhecidas (6%).¹ No censo de 2010, publicado em 2011, não há descrição das causas de letalidade desta população.⁴⁸

3.4 Polimorfismos dos genes do SRA

3.4.1 Conceito de gene e de polimorfismo

O organismo humano é composto por várias células (aproximadamente 75 trilhões de células formam um ser humano adulto) que desempenham funções específicas na homeostasia. Cada célula produz grande número de proteínas que confere a ela uma característica morfológica e funcional no nosso organismo. Essas proteínas são produzidas a partir de diferentes genes mediante um processo altamente regulado, que permite à informação genética do DNA ser convertida em proteína. O genoma está presente em todas as células; no caso das células humanas, consiste em aproximadamente 3 bilhões de bases nitrogenadas, também chamadas de bases orgânicas, que fazem parte dos nucleotídeos. Essas bases (representadas pelas letras A, T, C e G) estão distribuídas em 23 pares de cromossomos, e estima-se que tenham a capacidade de direcionar a produção de 50 mil a 100 mil proteínas. Quando uma proteína precisa ser sintetizada, a célula utiliza primeiramente a informação de um gene específico para produzir uma molécula de RNA (ácido ribonucleico) por meio de um processo chamado transcrição. O RNA e o DNA são estruturalmente semelhantes e ambos utilizam um sistema de quatro letras para armazenar e

codificar informações. Esse tipo de RNA é chamado RNA mensageiro (RNAm) e sua sequência é originada a partir do DNA do gene correspondente. A informação contida no RNAm é utilizada para orientar a síntese de uma proteína no citoplasma da célula em um processo chamado tradução. A transcrição e a tradução consistem em processos altamente regulados pelos quais a célula usa informação genética. A expressão de um determinado gene é regulada de maneira precisa, pois ela é fundamental na determinação da quantidade, do local (célula ou tecido) e de quando a proteína será produzida (em que fase do desenvolvimento do organismo ou até mesmo momento a momento na vida de um indivíduo). Logo, somente pelo controle seletivo da expressão gênica é possível aos organismos multicelulares desenvolverem diferentes células e tecidos com funções distintas ainda que todas as células desse organismo contenham a mesma informação genética.⁷⁰

O gene pode ser visto como a unidade genética; ele corresponde a uma região específica do DNA que contém as informações para fazer determinada proteína. O conceito de gene inclui não somente as sequências que codificam a informação necessária à síntese de uma determinada proteína (região codificadora), mas também aquelas sequências que determinam onde, quando e quanto de determinada proteína será produzido (regiões regulatórias). Os limites da região codificadora são precisamente determinados no genoma quando um gene é identificado; já as regiões regulatórias podem ter distribuição e localização menos precisas no genoma e requerem diferentes estudos para a sua definição. Nos organismos multicelulares, a grande maioria das sequências do genoma não corresponde a sequências codificadoras, e o real significado disso ainda não é bem compreendido. Também, ao contrário do que ocorre nos procaríotos, as sequências codificadoras de determinado gene não se encontram dispostas de maneira contínua. Elas se apresentam como blocos contendo sequências codificadoras (éxons) interrompidas por sequências não codificadoras (íntrons). Durante o processo de transcrição (síntese de RNAm) os íntrons são retirados e, ao final, a sequência de RNAm corresponde somente ao produto da união dos éxons.⁷⁰

A expressão de um gene envolve muitas reações bioquímicas, permitindo que vários mecanismos de controle sejam estabelecidos durante o processo de transcrição. Proteínas específicas (fatores de transcrição) se ligam a regiões específicas do DNA (regiões regulatórias) para aumentar ou diminuir a síntese de um determinado RNAm. Outros fatores, incluindo proteínas, interferem na velocidade de metabolização do RNAm e, conseqüentemente, no tempo que cada molécula está disponível para ser traduzida. A forma como o aparato de tradução (fita de RNAm e ribossomos) se organiza no citoplasma também está sujeita a mecanismos de controle.⁷¹ Uma proteína é composta de vários aminoácidos e cada aminoácido é determinado a partir de uma sequência de três bases do RNAm.

O genoma humano está sujeito a mudanças hereditárias, as mutações, que consistem em alterações nas estruturas dos genes. Em todos os organismos ocorrem variações naturais na sequência do DNA por todo o genoma. As mutações são o combustível bruto que dirige a evolução da espécie, porém elas também podem ser patogênicas. O nível, geralmente baixo, de mutação pode, portanto, ser visto como um balanço entre a permissão de uma novidade evolucionária ocasional benéfica e a ocorrência de doenças ou mesmo da morte de uma espécie. Considerando que a maior parcela do genoma humano não codifica proteínas, grande parte das variações das sequências é aceitável em nossa espécie. O avanço tecnológico na área da biologia molecular permitiu a descoberta dos polimorfismos. Do grego antigo *polloi*, que significa “muitos”, e de *morfos*, que significa “forma”, os polimorfismos são conceituados como mutações genéticas não letais presentes em 1% ou

mais da população. Essas mutações estão relacionadas a traços individuais, como o tipo sanguíneo (sistema ABO), e também podem estar associadas a diferenças na suscetibilidade a determinadas doenças, na evolução clínica, na resposta terapêutica e mesmo no prognóstico. Os polimorfismos podem envolver pequenas ou grandes alterações no DNA. Três classes de polimorfismos de pequena escala podem ser distinguidas: 1) substituição de um único nucleotídeo na sequência do DNA, os chamados polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs, do inglês *single nucleotide polymorphism*); 2) deleção, quando um ou mais nucleotídeos são eliminados de uma sequência do DNA; 3) inserção, quando um ou mais nucleotídeos são inseridos em uma sequência do DNA.^{70,71}

Os polimorfismos de nucleotídeos únicos constituem o tipo de variação mais comum do genoma humano. Embora muitas vezes não haja relação direta entre os SNPs e o aparecimento de doenças, um número crescente deles tem sido identificado com envolvimento nas bases moleculares de doenças genéticas. Eles podem ser usados não só como marcadores em estudos para construção de mapas genéticos, mas também nos estudos de associação com doenças comuns cujo componente genético é mais complexo, como as doenças cardiovasculares e renais.

3.4.2 Polimorfismos dos genes do SRAA e doenças cardiovasculares (DCV)

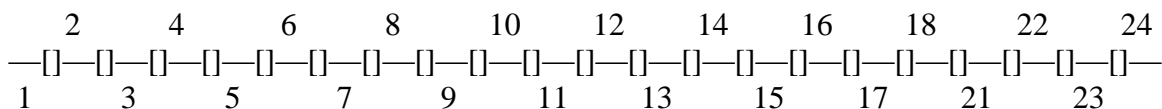
Dois estudos clínicos mostraram que a inibição farmacológica da formação da angiotensina II melhora os sintomas clínicos e diminui a morbiletalidade por insuficiência cardíaca, além de prevenir eventos isquêmicos a longo prazo.^{72,73} Esse fato, ao lado de outros sugestivos de que níveis plasmáticos de renina têm valor prognóstico na insuficiência cardíaca, despertam interesse em se estudar os genes que codificam as proteínas que compõem o SRAA.

Hilbert e colaboradores⁷⁴ foram os primeiros a estudar os mecanismos genéticos do SRAA nas DCV. Esses autores demonstraram a associação entre a hipertensão arterial e o gene da ECA, por meio do cruzamento entre cepas de ratos espontaneamente hipertensos e o seu controle normotenso Wistar-Kyoto (WKY). Os ratos Wistar-Kyoto são uma das linhagens albina da espécie *Rattus norvegicus* normalmente usada em pesquisas como controles normotensos.

O gene humano da ECA caracteriza-se por apresentar 24 regiões intrônicas (que como já mencionado anteriormente, são sequências de DNA que não participam do código genético) estas regiões estão intercaladas por regiões exônicas (sequências de DNA que determinam o código genético). Também como já mencionado anteriormente, o conceito de gene inclui não somente as sequências que codificam a informação necessária à síntese de uma determinada proteína (região codificadora), mas também aquelas sequências que determinam onde, quando e quanto de uma determinada proteína será produzido (regiões regulatórias), o que pode explicar a importância de todas essas regiões. No cromossomo 17 da região intrônica 16 do gene da ECA, alguns indivíduos possuem uma deleção de 287 pares de bases nucleicas (alelo D), enquanto outros possuem os 287 pares inseridos nessa mesma região intrônica (alelo I) (figura 1). Assim, a combinação genética dos alelos em relação a esse polimorfismo determina, na população, o aparecimento dos homozigotos DD e II e do heterozigoto DI. Apesar do polimorfismo do gene da ECA não estar fortemente associado à hipertensão em humanos, ele determina a variação plasmática da ECA,⁷⁵ sendo o genótipo DD aquele que determina os maiores valores, ao passo que o heterozigoto DI determina os valores intermediários e o genótipo II, os menores valores plasmáticos da

ECA. Contudo, esse polimorfismo tem importância em outras moléstias cardiovasculares, como veremos adiante.

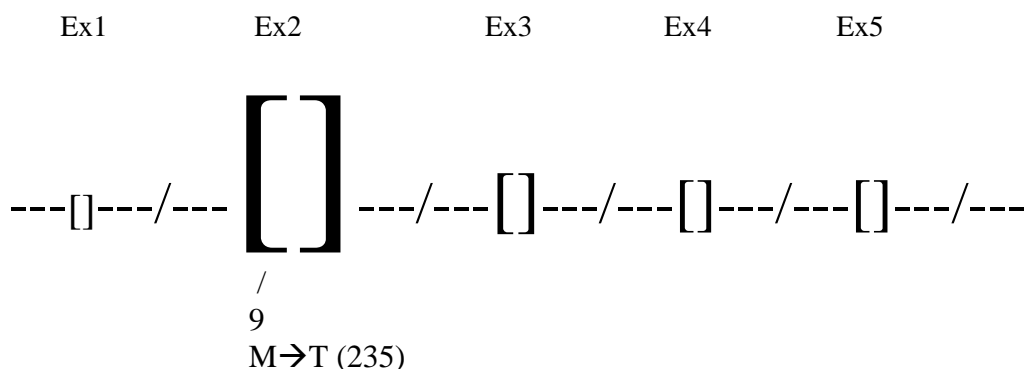
Figura 1: Esquematização do gene da ECA. Os retângulos representam as regiões exônicas e as linhas representam as regiões intrônicas. No íntron 16 pode ocorrer a ausência de 287 pares de bases nucleicas, determinando, em caso de homozigose do alelo D, o genótipo DD.



FONTE: Esquematização adaptada de Tavares, A. Polimorfismos dos genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona e as moléstias cardiovasculares. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v. 3, p. 237-242, 2000.

O gene que regula o angiotensinogênio está situado no cromossomo 1q42. Walker e colaboradores⁷⁶ demonstraram em 550 indivíduos que os níveis plasmáticos de angiotensinogênio estavam associados aos níveis da pressão arterial. Em 1992, Jeunemaitre e colaboradores,⁷⁷ estudando duas populações distintas – uma, de Paris e a outra, de Salt Lake City –, demonstraram uma forte associação de dois polimorfismos do gene do angiotensinogênio com a hipertensão arterial humana. Tanto o polimorfismo T174M quanto o M235T (figura 2), ambos na região exônica 2, associaram-se à hipertensão arterial nas duas populações, não só em separado, mas também em conjunto. Além dessa associação com a hipertensão, o polimorfismo M235T determina os níveis plasmáticos do angiotensinogênio circulante.

Figura 2: Esquematização do gene do Angiotensinogênio. Os retângulos representam as regiões exônicas e as linhas representam as regiões intrônicas. O polimorfismo 9 troca um aminoácido metionina (M) na posição 235 pelo aminoácido treonina (T).



FONTE: Esquematização adaptada de Tavares, A. Polimorfismos dos genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona e as moléstias cardiovasculares. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v. 3, p. 237-242, 2000.

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um importante preditor da morbiletalidade cardiovascular, sendo a hipertensão arterial o seu principal fator causal. Apesar disso, a associação linear entre os níveis pressóricos e a magnitude da HVE é de difícil demonstração. Tal fato deve-se à ocorrência de outros fatores causais que agem concomitantemente aos fatores hemodinâmicos. Logo, além da hipertensão, temos a obesidade, a resistência à insulina e os fatores genéticos que contribuem para a gênese da HVE. Com a demonstração de que a

angiotensina II estimulava diretamente o crescimento de células musculares lisas da artéria aorta em cultura tanto em animais de experimentação⁷⁸ quanto em humanos,⁷⁹ tornou-se evidente a possibilidade do SRAA participar do crescimento celular cardiovascular, independentemente de suas ações hemodinâmicas. Shunkert e colaboradores⁸⁰ analisaram a presença de HVE eletrocardiograficamente em relação ao polimorfismo do gene da ECA em uma população de caucasianos. Os autores encontraram que somente os homens, e não as mulheres, com o genótipo DD tinham mais HVE que os genótipos DI e II, e as mais fortes associações do genótipo DD e a HVE se davam quando os níveis da pressão arterial eram normais. E também aqui mais uma vez não houve associação entre o polimorfismo da ECA e a hipertensão arterial. Porém, o fato de a HVE ter sido analisada pela eletrocardiografia tornou de certa forma esse estudo limitado. No entanto, Iwai e colaboradores,⁸¹ estudando uma população bem semelhante e analisando a HVE pela ecocardiografia, demonstraram uma forte associação entre o genótipo DD e a hipertrofia cardíaca em ambos os sexos, e, principalmente, naqueles sintomáticos. Igualmente ao anterior, esse estudo não encontrou qualquer associação do polimorfismo da ECA com os níveis de pressão arterial.

Tanto para a angina do peito quanto para o infarto agudo do miocárdio (IAM), existem dados da literatura que suportam a hipótese de que a angiotensina II contribui para o aparecimento desses eventos. Dados obtidos de estudos *in vivo* demonstraram que a angiotensina II estimula, localmente, a geração de endotelina e de norepinefrina,⁸² conhecidamente dois potentes vasoconstritores. Teoricamente, essa intensa vasoconstrição local poderia provocar a fissura de placas de ateroma e, conseqüentemente, iniciar o processo de agregação plaquetária e de trombose. Há, para isso, evidências de que a angiotensina II promove a liberação do inibidor do ativador do plasminogênio,⁸³ impedindo a formação de uma das vias fibrinolíticas. Como a geração de angiotensina II depende, em parte, dos níveis da ECA, é razoável supor que aqueles indivíduos que apresentam maiores níveis circulantes da ECA (genótipo DD) possam ter um risco mais elevado para as doenças isquêmicas. Em um estudo multicêntrico, desenhado para se identificar possíveis fatores genéticos para o IAM, Cambien e colaboradores⁸⁴ encontraram que os indivíduos com o genótipo DD apresentavam, significativamente, mais infartos que os seus controles. A associação com o polimorfismo da ECA foi significativa, principalmente em um grupo considerado de baixo risco, isto é, sem hipertensão e dislipidemia. Nesse grupo, o risco relativo foi de 35% para aqueles com o genótipo DD, significativamente maior que o risco de 8% para o grupo todo. Esses resultados foram contestados por outro estudo de Lindpaintner e colaboradores,⁸⁵ que não encontraram esta associação do genótipo DD da ECA com o IAM.

Com a perspectiva de que os indivíduos DD infartados teriam herdado o risco de seus pais, um interessante trabalho⁸⁶ estudou a frequência dos genótipos da ECA em mais de 400 crianças e em seus avós, a fim de determinar uma possível associação do genótipo das crianças com IAM, morte e revascularização miocárdica de seus avós. As crianças com genótipos DD tinham um ou mais avós com história de eventos coronarianos, sendo que a frequência de eventos para o genótipo DD foi muito superior àquela para o DI ou o II. O projeto Belfast Monica,⁸⁷ pela comprovação de autópsia, também concluiu que o genótipo DD é um fator de risco para a doença isquêmica do miocárdico. Coincidentemente, no entanto, nenhum indivíduo com infarto comprovado pela autópsia apresentou sinais de HVE. Ainda que haja evidência de que a angiotensina II e a ECA possam participar diretamente na formação da placa de ateroma, pela ativação de vários fatores, o mecanismo da aterosclerose é complexo e heterogêneo. Portanto, torna-se extremamente difícil

determinar um fator genético causal que tenha maior participação, ou que seja fundamental para o início do processo. É razoável pensarmos que a participação do SRAA, e, mais especificamente, da angiotensina II, no processo aterosclerótico, dependa mais do SRAA tecidual que do sistêmico.

Alguns trabalhos foram desenhados no sentido de verificar a associação entre os genótipos DD, DI e II e a formação de placas de ateroma. Possivelmente o mais expressivo desses estudos seja o de Ruiz e colaboradores,⁸⁸ que estudaram a associação do gene da ECA em pacientes diabéticos, tanto do tipo 1 quanto do tipo 2, e a prevalência de placas de ateroma. Esses autores encontraram forte associação do genótipo DD com a prevalência de placas ateroscleróticas. É interessante a observação de que essa associação ocorreu em um universo amostral de pessoas que tinham muitos outros fatores de risco para a aterosclerose, sugerindo que o fator genético era o elo diferencial nessa equação e que ele teria um papel relevante na formação da placa ateromatosa.

Ao longo dos anos, têm surgido evidências de que o SRAA, de alguma maneira, está envolvido na fisiopatologia de várias doenças do sistema cardiocirculatório. Dessa forma, é de extrema importância conhecer os mecanismos moleculares dos genes que compõem o SRAA para obter marcadores genéticos que possam identificar grupos de maior risco, não só para o desencadeamento, mas também para o prognóstico dessas doenças cardiovasculares. É necessário, no entanto, enfatizar que, ao contrário das doenças monogenéticas, as doenças cardiovasculares formam um grupo de doenças cuja etiologia é complexa e deriva da combinação de vários genes que se inter-relacionam e que, ao mesmo tempo, interagem com outros múltiplos fatores ambientais. Essa complexidade de fatores, inter-relações e interações torna o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos difíceis e demorados do ponto de vista da pesquisa científica. Assim, até o presente momento, em relação ao SRAA, temos que o polimorfismo do gene da ECA, que determina a variação dos níveis circulantes dessa enzima, está associado ao IAM, à HVE e à aterosclerose, enquanto o polimorfismo do angiotensinogênio, que determina os valores do angiotensinogênio plasmático, associa-se à hipertensão arterial essencial. A relação desses polimorfismos com outras doenças, assim como com outras variáveis de prognóstico, principalmente com os fatores ambientais, deverão continuar sendo investigadas.

3.4.3 Polimorfismos dos genes do SRA e as nefropatias

A doença renal crônica terminal (DRCT) é consequente a uma quantidade indeterminada de doenças renais, com ampla gama de características clínicas e morfológicas e potenciais de progressão variável. Fatores genéticos têm tanto um papel determinante na evolução para a DRCT quanto podem conferir proteção ao indivíduo. O advento da biologia molecular acrescenta novas abordagens ao diagnóstico e à compreensão da patogênese das doenças renais, com a participação de suas três áreas correlatas: genômica, proteômica e metabolômica. A introdução dos métodos moleculares, em associação aos parâmetros clínicos e morfológicos já estabelecidos, tem proporcionado melhor acurácia diagnóstica e melhor compreensão dos mecanismos genéticos determinantes de suscetibilidade à progressão (objetivo do nosso estudo) ou dos fatores de proteção a doenças renais.

Em relação à genômica, é conhecido que a deleção (D) / inserção (I) no íntron 16 do gene da ECA tem sido extensivamente estudada como fator preditivo da progressão de nefropatias, desde que ficou demonstrado ser a deleção fator de risco para o infarto do miocárdio. A partir de então, a glomerulosclerose diabética⁸⁹ e a nefropatia por IgA⁹⁰ têm

sido estudadas como possíveis candidatas à progressão da doença renal associada à deleção desse gene.

Em um estudo⁹¹ o genótipos para ECA foram mapeados por reação em cadeia pela polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*) em pacientes hipertensos e normotensos com doença renal não diabética e o resultado obtido neste estudo⁹¹ foi que os pacientes com o genótipo DD mostraram maior declínio na filtração glomerular e foram resistentes à ação terapêutica de um inibidor da ECA (enalapril).

Já se demonstrou que na nefrite lúpica o genótipo DD é mais comum, embora seja o DI aquele comumente associado a maior severidade e pior prognóstico.⁹²

Wagner e colaboradores⁹³ estudaram a expressão do receptor AT1 da angiotensina em fragmentos obtidos por biópsia renal em glomérulos isolados de pacientes, com glomerulopatia diabética ou não, comparados aos controles normais. Nos pacientes com doença renal crônica, houve uma redução na expressão do RNAm do receptor AT1, redução que pode estar refletindo uma resposta de *feedback* (retroalimentação) negativo aos níveis aumentados de angiotensina II intrarrenais.⁹³

A literatura tem mostrado que o estudo de polimorfismos genéticos na predição do risco em doenças complexas, multifatoriais, pode ser um grande desafio. Uma única substituição de nucleotídeo em um gene candidato pode ser insuficiente para demonstrar seu efeito em termos individuais. Entretanto, quando esse polimorfismo apresente frequência populacional considerável, em populações específicas, seu impacto poderá ser mais relevante.

3.4.4 Letalidade em hemodialisados (HD) associada aos polimorfismos da enzima de conversão da angiotensina I (ECA) e/ou do angiotensinogênio (AGT)

Na nossa estratégia de busca na base de dados Medline, encontramos 68 estudos relacionados a polimorfismos genéticos em geral com a letalidade em hemodialisados. Desses, apenas 10 estavam associados aos genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona. E desses 10, apenas 4 contemplavam os polimorfismos da ECA e do angiotensinogênio na mesma pesquisa. Desses 4, 3 ocorreram em uma população selecionada de glomerulopatia diabética e o outro era um estudo na Polônia, com pouco tempo de seguimento (3,5 anos),⁹⁴ cujo objetivo principal era estudar as complicações da hipertensão arterial. Nessa busca, utilizamos as seguintes palavras-chave: cause of death, dialysis, haemodialysis, hemodialysis, end-stage renal failure, end-stage renal disease, chronic renal disease, angiotensin I-converting enzyme gene I/D polymorphisms, angiotensinogen gene M235T polymorphisms, lethality, mortality, survival. Encontramos 142 estudos sobre letalidade em hemodialisados no Brasil, mas não encontramos nenhum estudo referente à associação concomitante dos genes da ECA e do angiotensinogênio com a letalidade em hemodialisados crônicos brasileiros.

A investigação de genes candidatos constitui-se na identificação de variantes genéticas funcionalmente relevantes, mesmo com efeitos modestos, estabelecendo sua função no risco de nefropatias e mesmo suas complicações, como, por exemplo, morbiletalidade cardiovascular por meio de estudos de coorte. Constitui, portanto, importante estratégia para investigação de doenças poligênicas.

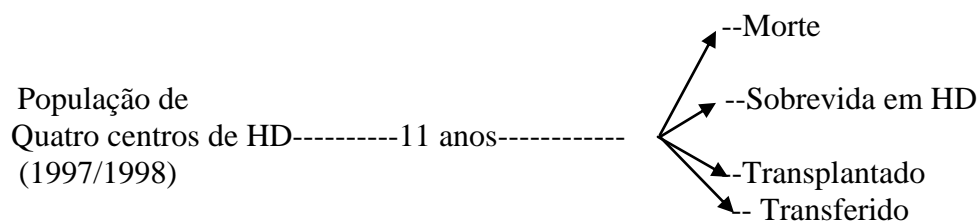
Ao perfazer esta breve revisão, devemos salientar a importância de termos a noção de que o Brasil é um país altamente miscigenado, logo, não devemos importar dados de estudos genéticos oriundos de outros países e extrapolar esses resultados para a nossa

população. É necessário conhecer os dados da nossa população e o real impacto deles na saúde pública brasileira. Não queremos dizer com isso que a miscigenação seja um fator de elevação de risco desta população, mas sim de maiores possibilidades de investigação pela sua diversidade.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

- 1) Enfoque: prognóstico (sobrevida).
- 2) Fatores em estudo: associação dos genótipos da ECA, do AGT e de alguns dos fatores de riscos tradicionais para as doenças cardiovasculares com a letalidade em HD.
- 3) Efeito clínico: tempo de sobrevivida a partir da entrada em HD (tempo até o óbito).
- 4) Classificação quanto aos eixos de delineamentos de pesquisa:
 - a) eixo de controle: comparativo controlado entre as combinações dos seguintes polimorfismos genéticos: DD, II, DI e MM, TT, MT;
 - b) eixo de montagem e seguimento: natural com seguimento.
 - c) eixo de intervenção ou de experimento: estudo observacional.
 - d) eixo de unidade da pesquisa: individual.
- 5) Delineamento: estudo longitudinal de coorte.
- 6) Diagrama do estudo:



- 7) Local: quatro centros de HD do ERJ – três do município de Niterói (dos sete existentes no município no período) e um do município de Rio Bonito. Os três centros de Niterói foram escolhidos por disponibilidade.

4.2 Seleção da população estudada

A população do estado do Rio de Janeiro (ERJ) no ano 2000 era de 14.391.282 indivíduos (fonte: TabNet/SUS e Sociedade Brasileira de Nefrologia – SBC). Desses, 8.429 estavam fazendo algum tipo de terapêutica dialítica, sendo que 89,9% estavam em hemodiálise. Dos setenta centros de hemodiálise existentes no ERJ (fonte: banco de dados da SBN, censo de novembro de 2000 e anexo C) estudamos quatro centros (três de Niterói – DERT; CDR-IUN, CDR-Santa Mônica – e um do município de Rio Bonito – CDR-Rio Bonito), os quais eram responsáveis por 85% das hemodiálises desses dois municípios no

período. Foram selecionados para o nosso estudo quase todos os pacientes dos 474 existentes naqueles quatro centros e que preencheram os critérios de elegibilidade (473). Um paciente se recusou participar do estudo. Os pacientes foram recrutados no período de 15 de julho de 1997 a 15 de julho de 1998. A grande maioria (94%) desses pacientes era atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Essas unidades de diálise utilizavam os mesmos materiais, equipamentos e parâmetros de prescrição que os empregados nos Estados Unidos (EUA), ou seja: rins artificiais de proporção, sessões de HD com soluções de bicarbonato, controle computadorizado de UF e uma prescrição da HD com a finalidade de atingir um Kt/V de ureia mínimo e recebido (“*single-pool delivered urea Kt/V*”) de 1,2 por sessão de HD.

A população inicial do nosso estudo foi de 473 pacientes hemodialisados crônicos provenientes de quatro centros de HD, três do município de Niterói e um do município de Rio Bonito. Esse universo representou todos os pacientes elegíveis naqueles quatro centros de HD, no período de 15 de julho de 1997 a 15 de julho de 1998. Este número (473) representou, como mencionado acima, cerca de 85% de todos os hemodialisados crônicos existentes, no período, nesses dois municípios, pois existiam 557 pacientes em terapia de substituição renal nesses dois municípios (sete centros de HD em Niterói e um centro de HD em Rio Bonito) em fevereiro de 2001 (anexo C). O critério de escolha dos três centros entre os sete existentes em Niterói foi o da disponibilidade das instituições.

4.3 Critérios de inclusão

Foram estudados todos os pacientes adultos (com idade igual ou maior do que 18 anos quando do recrutamento para este estudo), independentemente da sua idade quando do início do tratamento hemodialítico, dos quatro centros mencionados, que estavam há pelo menos um mês em HD crônica no período de 15 de julho de 1997 a 15 de julho de 1998.

4.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram insuficiência renal aguda, recusa em participar do estudo e pacientes que já tivessem sido submetidos a transplante renal antes do recrutamento.

4.5 Registros de óbitos

Utilizamos o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) para os registros de óbitos. Esse sistema foi criado em 1975, mas os dados informatizados só estiveram disponíveis a partir de 1979. O instrumento padronizado nacionalmente para a coleta de dados do SIM é a Declaração de Óbito (DO) distribuída pelo Ministério da Saúde (MS). Objetivando padronizar e aprimorar a qualidade das informações sobre mortalidade no Brasil, o Ministério da Saúde desenvolveu, em 1993, um programa que permite a codificação das causas do óbito de forma automática, denominado Seleção de Causa Básica (SCB) (anexo E).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu como causas do óbito: “todas aquelas doenças, estados mórbidos ou lesões que produziram a morte, ou que contribuíram para ela, e as circunstâncias do acidente ou da violência que produziu essas lesões”. As causas do óbito são conhecidas com base nas informações registradas pelos médicos nas DOs em suas diversas linhas.

A causa básica de óbito existente na DO é definida como: “a doença ou lesão que iniciou a cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram diretamente à morte, ou as circunstâncias do acidente ou violência que produziu a lesão fatal”. As outras causas informadas na DO são chamadas de associadas, e compreendem as causas-consequências (terminais e intervenientes) vistas como resultantes da causa básica, e as causas contribuintes que não tem relação com o processo patológico que conduziu diretamente à morte. O conjunto das causas básica e associadas é designado de causas múltiplas de morte.

A causa básica de óbito no SIM é o resultado da aplicação de regras padronizadas sobre o conjunto declarado nas linhas da DO.

A causa básica de óbito tem sido considerada a maneira mais eficaz para o estudo de medidas de prevenção da morte e foi essa variável existente no SIM que utilizamos no nosso estudo.

As DOs seguem um fluxo operacional específico: emitidas pelos hospitais, serviços de necropsia ou médicos acompanhantes de pacientes em domicílio, são coletadas nos cartórios de registro civil pela divisão de mortalidade das secretarias municipais de Saúde, que realizam a codificação do logradouro que consta na DO. Posteriormente, a DO é protocolada numa planilha denominada mapa de notificação de óbito, recebe um número de ordem, é fotocopiada, recebe a codificação da causa do óbito e é enviada à secretaria estadual de Saúde, para ser incorporada ao SIM através de banco de dados.

4.5.1 Relacionamento probabilístico entre o banco de dados da população deste estudo e as declarações de óbitos do estado do Rio de Janeiro

Foi realizado o relacionamento probabilístico entre as informações dos bancos de dados da população do estudo (de 1º de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2008) e das DOs (de 1998 a 2008) do estado do Rio de Janeiro, com o objetivo de identificar os indivíduos que faleceram no período e determinar as causas desses óbitos. Esse procedimento foi executado com o uso do programa RecLink III. O relacionamento consistiu nas seguintes etapas: 1) padronização do formato das variáveis dos bancos; 2) blocagem para criação de conjuntos comuns de registros conforme a chave de identificação; 3) aplicação de algoritmos para comparações entre as cadeias de caracteres; 4) cálculo dos escores que resumiram o grau de concordância global entre os registros de um mesmo par; 5) pareamento com a definição de limiares para o relacionamento dos pares de registros relacionados em verdadeiros, duvidosos ou limítrofes e não pares; e 6) revisão manual dos pares duvidosos ou limítrofes por decisão do pesquisador, visando a uma possível reclassificação em pares verdadeiros ou não pares. Após o pareamento, foi feita a reconstrução dos bancos.

O linkage probabilístico é uma ferramenta útil; contudo, deve-se salientar que a definição dos pares verdadeiros são medidas sumarizadas calculadas estatisticamente. Ao utilizar esse método, admite-se que entre os pares classificados como verdadeiros pode existir tanto pares falsos classificados como verdadeiros quanto pares verdadeiros classificados como falsos. Em resumo: a escolha dos pares depende de critérios objetivos,

quantitativos, que resulta em um escore que tem associação de frequência com a “verdade”. Há ainda complementação, por decisão do pesquisador, em casos “duvidosos” ou “limítrofes”. Portanto, existe a possibilidade tanto de falsos pares verdadeiros quanto de falsos não pares (balanço entre sensibilidade e especificidade). Critérios mais rigorosos para decidir por pares verdadeiros resultam em maior especificidade (menos falsos positivos) com menor sensibilidade (mais falsos negativos) e critérios menos rigorosos resultam no inverso.

4.6 Duração do estudo

Seguimento: 11 anos.

Recrutamento: 15 de julho de 1997 a 15 de julho de 1998.

Término do estudo: 31 de dezembro de 2008.

4.7 Coleta dos dados, definição das variáveis estudadas e regras utilizadas

A coleta inicial das variáveis partiu de um estudo observacional descritivo e analítico, de amostra selecionada e de corte transversal, de cuja coleta dos dados participaram também oito estudantes de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF), os quais contaram com suporte financeiro integral ou parcial, como bolsistas de iniciação científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) ou da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Faperj). Esses estudantes foram treinados *in loco* para a execução das tarefas relacionadas à coleta dos dados a partir dos prontuários individuais de cada paciente. Posteriormente, esses dados foram repassados para uma planilha eletrônica, que utilizava o programa Excel 5.0. Este estudo teve como resultado nossa dissertação de mestrado.

Os dados iniciais foram coletados dos prontuários no período compreendido entre 15 de julho de 1997 e 15 de julho de 1998.

As variáveis estudadas e as suas respectivas definições foram as seguintes:

1) Pressão Arterial Sistólica (PAS) pré-sessão de hemodiálise (pré-HD): utilizou-se a primeira medida registrada em prontuário da PAS quando do recrutamento para este estudo. Essa variável foi registrada independentemente se o paciente estava ou não usando medicação anti-hipertensiva.

As pressões arteriais descritas nos prontuários dos centros de diálise foram medidas pela enfermagem, com esfigmomanômetro de mercúrio. Durante nossa permanência nos centros, pudemos observar que eram utilizados pela equipe de enfermagem como índice de PAS o início do ruído auscultatório de Korotkoff (fase 1) e da Pressão Arterial Diastólica (PAD) o desaparecimento do som (fase 5). Portanto, os registros das pressões descritas nos prontuários nos pareceram corretos.

Escolhemos a variável contínua PAS pré-HD para a nossa análise, porém também coletamos a informação do diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS) registrado em prontuário pelo nefrologista do paciente, quando do início da entrada do paciente em HD.

2) Tempo de hemodiálise em meses quando do recrutamento: com base nessa variável, foi calculada a data de início do tratamento hemodialítico e, por meio desse dado, o

tempo de sobrevida em hemodiálise, calculado através da soma do tempo de HD no início do tratamento com o tempo até o evento (óbito, transplante renal ou término do estudo).

3) Índice de massa corporal (IMC): por meio da fórmula *peso em Kg dividido pelo quadrado da altura em metros*, na qual o peso (em Kg) era obtido na pré-sessão de HD. Tivemos a oportunidade de observar que o peso era aferido em balança eletrônica do tipo Filizola plataforma, com capacidade de até 160 Kg, graduação de 100-200 gramas e, segundo informações prestadas, as balanças eram calibradas previamente e os pacientes, pesados descalços, sem objetos nas mãos ou no bolso. Utilizamos a primeira medida registrada em prontuário quando do recrutamento do paciente no estudo. A altura (em metros) foi obtida também em apenas um registro, dos respectivos prontuários, nesse mesmo momento. Perguntamos e também observamos que a altura era medida usando a haste metálica fixada na balança, com graduação de 0,5 cm. A aferição era feita com os indivíduos descalços e mantidos com os calcanhares e a cabeça/nuca encostados na barra metálica, estando a cabeça fixa por pressão bilateral na região molar pela mão da enfermagem que fazia a mensuração.

4) Renda familiar mensal: por meio da informação dada pelo paciente quando da sua entrada no centro de HD. Essa informação estava registrada no prontuário ou foi coletada através de informação com o paciente. Essa variável era medida em quantidade de salário mínimo federal vigente na época do início do tratamento do paciente no centro de HD. A variável foi categorizada posteriormente em: menos de 2 salários mínimos; de 2 a 5 salários mínimos; e acima de 5 salários mínimos.

5) Idade (em anos) quando do início da HD.

6) Gênero (masculino ou feminino).

7) Causa básica do óbito: utilizando o Banco de Dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade da Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro. Utilizou-se a causa básica de óbito registrada no SIM, através das regras de seleção.

8) Triglicérideo: dosado por método enzimático e utilizada a taxa da época do recrutamento.

9) Colesterol total dosado por método enzimático e utilizada a taxa da época do recrutamento.

10) Lipoproteína de alta densidade (HDL-C, do inglês *high density lipoprotein*) dosada por método enzimático e utilizada a taxa da época do recrutamento.

11) Hematócrito (%): porcentagem ocupada pelas hemácias no volume total de sangue e utilizada a taxa da época do recrutamento.

12) Diabetes melito: diagnóstico registrado em prontuário quando da sua entrada no centro de HD e coletado por nós quando do recrutamento.

13) História prévia de doença isquêmica cardíaca: caracterizada por infarto agudo do miocárdio, angina do peito ou por algum procedimento invasivo coronariano prévio; informações retiradas do prontuário médico e contidas quando da sua entrada no centro de HD.

14) História prévia de acidente vascular encefálico: informação retirada do prontuário médico e contidas quando da sua entrada no centro de HD.

15) História de tabagismo ou de ex-tabagismo: registrada em prontuário quando da sua entrada no centro de HD.

16) Polimorfismo dos genes da enzima conversora da angiotensina I (ECA) (I/D) e do angiotensinogênio (AGT) (M235T): amostras de 5 ml de sangue foram retiradas dos pacientes quando do recrutamento, armazenadas em tubos contendo EDTA e enviadas para São Paulo. O polimorfismo genético da enzima de conversão da angiotensina (ECA) (I/D)

foi determinado utilizando ensaio padronizado com três *primers*; a variante M235T do gene do angiotensinogênio foi determinada pelo método de reação de polimerase em cadeia, seguido de digestão enzimática. Essa fase da análise foi realizada sob a coordenação do Prof. Dr. José Eduardo Krieger, do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo (InCor/USP). A equipe que realizou as avaliações genotípicas não teve acesso às informações clínicas dos pacientes do estudo.

As variáveis bioquímicas e a variável hematológica acima mencionada foram as últimas (as mais atualizadas) registradas nos prontuários dos pacientes envolvidos no estudo, quando da época do recrutamento. A grande maioria (98%) dos resultados laboratoriais foi fornecida pelos laboratórios do Sistema Único de Saúde (SUS).

Voltamos aos centros de diálises em 2009 e 2010 para análise de prontuários e livros de óbitos do período de seguimento. Utilizamos também o programa Renal Manager (prontuário eletrônico), que existe nessas unidades desde 2003, e correlacionamos as informações desse programa com o relatório de receptores transplantados renais do ERJ, por meio do Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde. Por fim, relacionamos as informações do banco de dados original com os dados das declarações de óbito do estado do Rio de Janeiro, conforme descrito no item 4.5.1. O banco único final resultante serviu para as análises estatísticas descritas no item 4.10.

Foram censurados nas suas respectivas datas os pacientes que sofreram transplante renal e os pacientes vivos em 31 de dezembro de 2008, data do término do estudo. Devido à dificuldade de se obter uma informação confiável sobre a evolução dos pacientes transferidos para outros centros de hemodiálise, tivessem eles sofrido ou não transplante renal, eles foram considerados como vivos em HD, pois os mesmos não apareceram no relacionamento dos óbitos.

Utilizou-se o resultado das regras de seleção do SIM. O digitador da Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro utiliza um programa chamado Seleccionador de Causa Básica de Óbito (SCB) (anexo E) para classificar a causa básica de óbito. O programa funciona utilizando as seguintes regras de seleção e de modificação:

Regras de seleção:

- 1) Princípio geral (PG): atestado de óbito preenchido corretamente.
- 2) Regra de seleção 1 (RS1): a causa básica está na linha intermediária.
- 3) Regra de seleção 2 (RS2): a causa básica está na linha A.
- 4) Regra de seleção 3 (RS3): a causa básica está na parte II indevidamente.

Regras de modificação:

- 1) Regra A (mal definidas) (código iniciado pela letra R).
- 2) Regra B (trivialidade).
- 3) Regra C (associações).
- 4) Regra D (especificidade).
- 5) Regra E (estadiamento).
- 6) Regra F (sequelas).

As regras de seleção incluem o princípio geral (PG), aplicado quando o médico preenche corretamente, com sequência lógica, apenas uma única causa na última linha preenchida da Parte I da DO. A regra de seleção 1 é aplicada quando a sequência não está completa, porém uma parte das causas forma uma sequência, e a causa básica é escolhida dentro dessa sequência. A regra de seleção 2 é usada quando não existe sequência e a causa básica é a primeira informada na parte I da DO. Após selecionar a causa básica, por qualquer um desses procedimentos, é possível aplicar a regra de seleção 3, que consiste em vincular a

causa básica selecionada a outra causa, que seria antecedente, e essa passa ser a nova causa básica da morte.

As regras de modificação são aquelas aplicadas em casos nos quais não se aceita a causa básica selecionada, escolhendo-se outra que, assim, modifica a causa básica. As regras de modificação são seis: regra A, aplicada no caso de senilidade e outras causas mal definidas; regra B, aplicada no caso das afecções triviais; regra C, aplicada quando há associação de causas; regra D, aplicada para a especificidade; regra E, aplicada para estádios precoces e tardios de doenças; e regra F, aplicada quando há sequelas.

A seguir foram definidos e classificados em grandes grupos os principais códigos das doenças encontradas dentro de uma lógica clínica a seguir demonstrada:

I) Insuficiência renal crônica:

Códigos: N189; N19; N180; N188.

II) Doença isquêmica cardíaca (DIC):

Códigos: IAM não especificado (I219); cardiomiopatia isquêmica (I255); doença cardíaca aterosclerótica (I251); aterosclerose generalizada e não especificada (I709); outras formas de cardiopatia isquêmica aguda (I248); cardiopatia isquêmica crônica não especificada (I259).

III) Acidente vascular encefálico (AVE):

Códigos: AVE não especificado como hemorrágico ou infarto (I64); sequela de AVE não especificado como hemorrágico ou infarto (I694); hemorragia intracerebral não especificada (I619); hemorragia intracranial (não traumática) não especificada (I629).

IV) Doenças infecciosas:

Códigos: septicemia não específica / choque séptico (A419); choque endotóxico (R578); pneumonia não especificada (J189); broncopneumonia não específica (J180); hanseníase (A309); endocardite infecciosa aguda ou subaguda (I330); gangrena, excluindo diabetes, doença vascular periférica e aterosclerose (R02); infecção do trato urinário (N390); outras cistites / abscessos da bexiga (N308); infecção da pele: erisipela (A46); abscessos cutâneos / furunculose (L029); escabiose (B86); diarreia e gastroenterite de presumível origem infecciosa (A09); peritonite não especificada (K659); outras peritonites (K658); tuberculose miliar (A199); hepatite viral C crônica (B182); hepatite aguda C (B171); hepatite viral inespecífica (B199); AIDS (B24); infecções seguidas a um procedimento (T814).

V) Doença hipertensiva:

Códigos: hipertensão arterial primária (I10); doença renal hipertensiva (I120); cardiopatia hipertensiva sem insuficiência cardíaca (I119); doença renal hipertensiva sem insuficiência renal (I129).

VI) Diabetes melito:

Códigos: E142; E102; E112; E145; E148; E149; E109; E145; E119.

VII) Doença aterotrombótica vascular:

Códigos: somatório da DIC + AVE.

VIII) Doença do aparelho circulatório:

Códigos: todos os códigos iniciados pela letra I.

4.8 Desfechos

Desfecho primário: tempo de sobrevivência.

Desfecho secundário: causa básica do óbito.

4.9 Aspectos éticos

O presente estudo segue:

1) As normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos aprovadas em 10 de outubro de 1996 pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) (resolução nº 196/1996). Essa resolução, em seu preâmbulo, incorpora a história e o contexto internacional de regulamentação sobre ética em pesquisa, os conteúdos do Código de Nuremberg (1947), a Declaração dos Direitos Humanos (1948), a Declaração de Helsinque (desde a primeira versão, de 1964), o Acordo Internacional sobre Direitos Civis e Políticos (ONU, 1966, aprovado pelo Congresso Nacional Brasileiro em 1992), as Propostas de Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas envolvendo Seres Humanos (CIDMS/OMS, 1982 e 1993) e as Diretrizes Internacionais para Revisão Ética de Estudos Epidemiológicos (CIOMS, 1991).

2) O Código de Ética Médica referente à Pesquisa Clínica em Seres Humanos, regido no capítulo XII, artigo 122 a 130, da resolução CNS/MS nº 192/1996 e as demais resoluções que a complementam: nº 251/1997, nº 292/1999, nº 301/2000, nº 303/2000, nº 340/2004, nº 346/2005 e nº 370/2007.

A seguir abordaremos questões éticas, tais como consentimento livre e esclarecido (autonomia); balanço (análise crítica) entre riscos e benefícios (beneficência); garantia de que danos previsíveis serão evitados (não maleficência); e relevância social da pesquisa (justiça e equidade).

Durante o curso de Mestrado descrevemos para os sujeitos da pesquisa os objetivos deste estudo (o que se queria com o estudo), a justificativa (por que estava sendo proposto) e a relevância do mesmo (ou seja, para que se queria realizar e a quem ele iria beneficiar), no intuito de que o sujeito da pesquisa realizasse um julgamento adequado sobre os riscos e benefícios. Essa análise crítica de risco e benefícios também foi feita pelos pesquisadores. Devemos salientar que não houve qualquer apreciação, por parte dos pesquisadores, que pudesse constranger o sujeito da pesquisa em sua escolha de participar ou não da mesma. Foi dito para os sujeitos da pesquisa que não haveria nenhum prejuízo para os mesmos (por exemplo, não seriam comprometidos os seus atendimentos médicos, etc.) caso eles achassem melhor não participar, ou caso desistissem de participar em qualquer etapa.

A utilização de dados secundários requer a elaboração de um novo protocolo de pesquisa e a sua apreciação por um comitê de ética em pesquisa.

Quando obtivemos autorização dos pacientes para a realização da nossa pesquisa no curso de Mestrado em Medicina, realizado na Universidade Federal Fluminense (UFF), foi incluída outra ramificação nesse primeiro estudo, pela qual se estudariam posteriormente os dados coletados, na revisão de prontuários de 1997 e 1998, juntamente com outros, colhidos futuramente de banco de dados públicos (especificamente, da Secretaria Estadual de Saúde

do Estado do Rio de Janeiro). Logo, os objetivos foram, já naquela época, delineados e esclarecidos aos pacientes sendo autorizada pelos mesmos a sua realização.

Naquela ocasião foram oferecidas todas as condições para que os indivíduos da pesquisa pudessem decidir livremente pela sua participação ou não. O projeto realizado no Mestrado foi aprovado, na ocasião, pelas seguintes instituições: Programa de Iniciação Científica do (Pibic) da Universidade Federal Fluminense (UFF), Faperj e CNPq. A dissertação de Mestrado, com o título *Prevalência e fatores relacionados à hipertensão arterial em hemodialisados*, foi defendida e aprovada em 6 de agosto de 2001, e encontra-se no banco de teses da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Nenhum dos órgãos acima descritos questionou ou exigiu na época o preenchimento do formulário individual escrito do consentimento livre e esclarecido (projeto apresentado em 1996/1997; coleta iniciada em 1997 e terminada em 1998; defesa realizada em 2001).

Os dados desta nossa pesquisa não serão usados para outros fins senão os inicialmente previstos e descritos no projeto. Todos os pesquisadores fizeram questão de assinar um Termo de Compromisso para utilização de dados deste estudo.

A privacidade dos pacientes também foi e estará preservada pela impossibilidade de cruzamento das variáveis em estudo, que asseguram, assim, a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

Na coleta de dados públicos, obtivemos consentimento da Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro para a análise dos óbitos.

Vale ressaltar que:

1) O presente estudo não utilizou material biológico humano armazenado e sim o resultado parcial desse, já autorizado, colhido em 1997 e 1998, analisado e aprovado quando do estudo para a dissertação de Mestrado em Medicina na Universidade Federal Fluminense.

2) A coleta e a análise desses dados ocorreram bem antes da resolução nº 347, de 13 de janeiro de 2005, quando não havia regulamentação específica sobre esse assunto.

3) Foram garantidos sigilo e respeito à confidencialidade dos dados colhidos.

4) Não houve armazenamento desse material, pois o mesmo foi desprezado tão logo obtido os dados do estudo original.

5) Fez também parte da justificativa de apreciação do protocolo de apresentação ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) a impossibilidade da obtenção do consentimento específico (item 6.2 d da resolução nº 347), devido ao desfecho desse estudo ser morte.

Foi assinado um Termo de Compromisso do pesquisador principal quando da entrega do projeto ao CEP, no qual se declara que o mesmo cumprirá a resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro aprovou este estudo em 23 de setembro de 2010 sob o registro nº 101/1010 (anexo D).

4.10 Análise estatística

Foram construídas distribuições de frequências das variáveis do estudo e calculadas as médias e os desvios-padrões pertinentes. Para as variáveis categóricas, o teste utilizado

foi o Qui-Quadrado; para as variáveis quantitativas, o teste utilizado foi o teste T de Student não pareado. Foi adotado em ambos o grau de significância de 5%.

A análise de componentes principais⁹⁵ foi aplicada inicialmente para reduzir o número de variáveis contínuas que compõem a base de dados: IMC (peso dividido pela altura²), triglicerídeos, colesterol total, HDL-C, pressão arterial pré-HD e hematócrito. Essa técnica, entretanto, forneceu uma redução de apenas três variáveis. Optou-se, assim, por utilizar todas as variáveis.

Uma análise exploratória foi realizada implementando-se o modelo de regressão logística, com o uso das 17 variáveis presentes na base de dados: 9 variáveis contínuas e 8 categóricas, mencionadas anteriormente.

Entretanto, devido ao grande número de parâmetros, não foi obtida a convergência para o modelo, fazendo-se necessária a escolha das variáveis que entrariam na composição do novo modelo. A significância clínica foi utilizada como critério de escolha das variáveis.

A seguir, foram realizados os modelos de regressão logística e o cálculo de razão de chances (RC), modelo logístico multinomial e o modelo de Cox, além das árvores de classificação e de sobrevida tendo como base as variáveis escolhidas e permitindo com isso uma análise visual entre a letalidade, e as variáveis associadas a ela.⁹⁶

As curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para visualizar a sobrevida dos pacientes segundo a variável escolhida. Os testes Tarone-Ware, Peto-Prentice e Log-rank foram utilizados para avaliar a diferença entre as curvas.^{95,96} O grau de significância estatística adotado para as curvas foi de 5%.

As análises foram feitas com o uso do software R (R Development Core Team, 2010).

Devido algumas variáveis contínuas terem sido coletadas quando do recrutamento, e não no início da entrada do paciente na hemodiálise, tivemos de analisar se as mesmas variaram com o tempo de hemodiálise, uma vez que as outras variáveis eram do momento da entrada do paciente no centro de HD. Observamos que elas não sofreram variação, podendo então ser analisadas em conjunto com as demais (apêndice A: Gráficos de boxplots).

Em virtude de não termos no banco original a data exata do recrutamento dos pacientes, e sim o período em que o mesmo ocorreu – entre 15 de julho de 1997 a 15 de julho de 1998 –, consideramos 31 de janeiro de 1998 como a data do recrutamento de todos os pacientes (data ajustada) para que pudéssemos calcular a data de entrada na HD (informação originalmente também não existente) de cada paciente individualmente, pois nós tínhamos a informação do tempo de HD de todos os pacientes no período do recrutamento.

As curvas de sobrevida foram aferidas com base na data estimada para o início da hemodiálise de cada paciente.

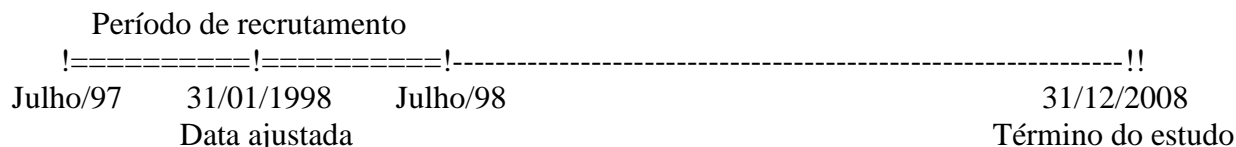
Uma descrição resumida dos modelos e testes estatísticos acima mencionados, para entendimento do porquê da escolha dos mesmos, encontra-se no anexo F.

Foi calculado o equilíbrio de Hardy-Weinberg para os genótipos D/I da ECA e o M235T do angiotensinogênio (apêndice B). Esse equilíbrio foi descrito em 1908 pelo matemático inglês G. H. Hardy e pelo físico alemão W. Weinberg, que descobriram o princípio relativo às frequências dos alelos em uma população. Esse equilíbrio ocorre nos organismos diploides quando se reproduzem sexuadamente e acontece quando as frequências alélicas e genotípicas permanecem constantes de geração para geração. Existem algumas condições para a ocorrência desse equilíbrio: 1) ausência de migração (introdução de indivíduos estranhos em uma população que se diferencia em frequência alélica); 2)

ausência de mutação (mudança de um alelo existente na população); 3) ausência de seleção (perpetuação diferencial e não aleatória de diferentes genótipos); 4) acasalamento ao acaso; e 5) em grandes populações.

O diagrama (linha do tempo) a seguir demonstra como foi feito o cálculo do tempo de vida em hemodiálise (HD) para cada paciente.

Diagrama (Linha do Tempo):



Período de recrutamento (julho/1997 a julho/1998): nesse período, todos os pacientes estão vivos, mas em diferentes tempos de hemodiálise (HD).

Não tínhamos as datas de entrada dos pacientes na HD, mas tínhamos, no período do recrutamento, o tempo em que eles já se encontravam em HD.

A data de 31 de janeiro de 1998 foi uma data ajustada. Consideramos esta data como a data pontual de recrutamento de todos os pacientes para que pudéssemos calcular a data da entrada dos pacientes na HD.

A variável óbito foi medida a partir de 1º de janeiro de 1998 por relacionamento probabilístico. Tínhamos a informação de que nenhum paciente falecera durante o período do recrutamento (15 de julho de 1997 a 15 de julho de 1998).

O **tempo de vida em HD** foi calculado da data estimada da entrada na HD até um dos seguintes eventos: óbito, término do estudo ou transplante renal.

5 RESULTADOS

5.1 Análise descritiva dos casos selecionados

A tabela 1 apresenta os valores encontrados para cada uma das variáveis analisadas, registradas nos prontuários examinados dos 473 pacientes selecionados. Apenas 1 paciente dos 474 casos que preencheram os critérios de seleção recusou-se a participar do estudo. Dos 473 casos nos quais se obteve os dados, 237 (50,1%) eram do sexo masculino (gráfico 1). A idade média quando do início da hemodiálise foi de 46 anos (gráfico 2). O tempo médio de HD no recrutamento era de 52 meses (4,3 anos). O tempo médio de vida em HD foi de 144 meses. A média do índice de massa corpórea foi de 22,6 Kg/m² e apenas 6,5% dos pacientes tinham IMC > 30 kg/m². Metade da população era tabagista ou ex-tabagista. Em relação à renda familiar, quase metade dos casos (43,4%) tinham renda mensal inferior a 2 salários mínimos. A média da pressão arterial sistólica foi de 150 mmHg, sendo a grande maioria dos casos (81,6%) classificados como hipertensos. Diabetes melito estava presente em 15% dos casos, em geral associado à HAS. Quanto aos polimorfismos estudados, o

genótipo DI da ECA (50,5%; gráfico 3) e o genótipo MT do angiotensinogênio (39,3%; gráfico 4) foram os mais prevalentes. A combinação genotípica mais prevalente foi DI + MT com 19,2% (gráfico 5). Na história patológica pregressa da nossa população, a doença cardíaca isquêmica estava presente em 26% e o acidente vascular encefálico, em 7%.

As etiologias da doença renal crônica desses pacientes hemodialisados não foram computadas por nós, em virtude de os dados não estarem em sua totalidade plenamente claros ou registrados nos prontuários.

Tabela 1: Dados demográficos e características clínicas e genéticas dos 473 pacientes no recrutamento (julho de 1997 a julho de 1998) ou no início da hemodiálise.

| | |
|--|-------------|
| Número de pacientes | 473 |
| Gênero (M/F) – n | 237/236 |
| Idade em anos no início da hemodiálise - média±DP | 45,8 ± 16 |
| Tempo de vida em HD (meses) - média±DP | 144 ± 59 |
| IMC (Kg/m ²) - média±DP | 22,6 ± 4,7 |
| PAS (mmHg) - média±DP | 150 ± 19 |
| Tabagismo ou ex-tabagismo - n (%) | 237 (50,1%) |
| Renda familiar mensal - n (%): | |
| < 2 SM | 204 (43,4%) |
| ≥ 2 a 5 SM | 139 (29,6%) |
| > 5 SM | 127 (27%) |
| IGN | 3 (0,6%) |
| Genótipos dos polimorfismos: | |
| do gene da ECA - n (%): | |
| DD | 156 (33%) |
| DI | 239 (50,5%) |
| II | 78 (16,5%) |
| do gene do AGT - n (%): | |
| MM | 139 (29,4%) |
| MT | 186 (39,3%) |
| TT | 148 (31,3%) |
| Combinações dos genótipos dos polimorfismos dos genes da ECA e do AGT - n (%): | |
| DD + TT | 46 (9,7%) |
| DD + MT | 62 (13,1%) |
| DD + MM | 48 (10,2%) |
| DI + TT | 79 (16,7%) |
| DI + MT | 91 (19,2%) |
| DI + MM | 69 (14,6%) |
| II + TT | 23 (4,9%) |
| II + MT | 33 (6,9%) |
| II + MM | 22 (4,7%) |
| Comorbidades presentes no recrutamento - n (%): | |
| HAS (total) | 386(81,6%) |
| diabetes melito (total) | 70 (14,8%) |
| HAS com diabetes associado | 59 (12,5%) |
| HAS sem diabetes | 327 (69%) |
| diabetes melito sem HAS | 11 (2,3%) |
| Doenças do aparelho circulatório - n (%): | |
| doença isquêmica cardíaca (DIC) | 122 (26%) |
| acidente vascular encefálico (AVE) | 31(7%) |

n = número de pacientes; M = sexo masculino; F = sexo feminino; DP: desvio-padrão; Tempo de Vida em HD: tempo de vida em hemodiálise a partir da entrada na hemodiálise até o evento (óbito, término do estudo ou transplante renal); PAS: pressão arterial sistólica; IMC: índice de massa corporal; SM =

salário mínimo federal vigente no recrutamento; IGN: informação ignorada; ECA: enzima de conversão da angiotensina I; AGT: angiotensinogênio; HAS = hipertensão arterial sistêmica.

A tabela 2 descreve a média dos dados laboratoriais quando do recrutamento da população estudada.

Tabela 2: Dados laboratoriais (bioquímicos e hematológico), no recrutamento (julho de 1997 a julho de 1998) dos pacientes em HD.

| Variável laboratorial | média±DP |
|------------------------------|-----------------|
| Colesterol Total (mg/dl) | 189,1 ± 43 |
| HDL-colesterol (mg/dl) | 37,7 ± 12 |
| Triglicerídeo (mg/dl) | 184,6 ± 96 |
| Hematócrito (%) | 29,2% ± 4,9 |

HDL-colesterol: *high density lipoprotein* – lipoproteína de alta densidade.

Gráfico 1: Frequência por gênero dos pacientes hemodialisados.

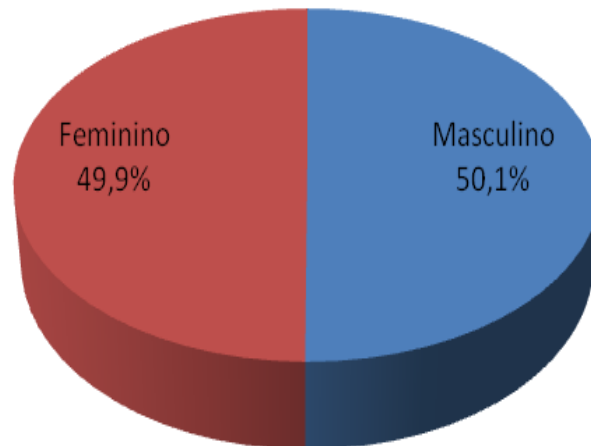
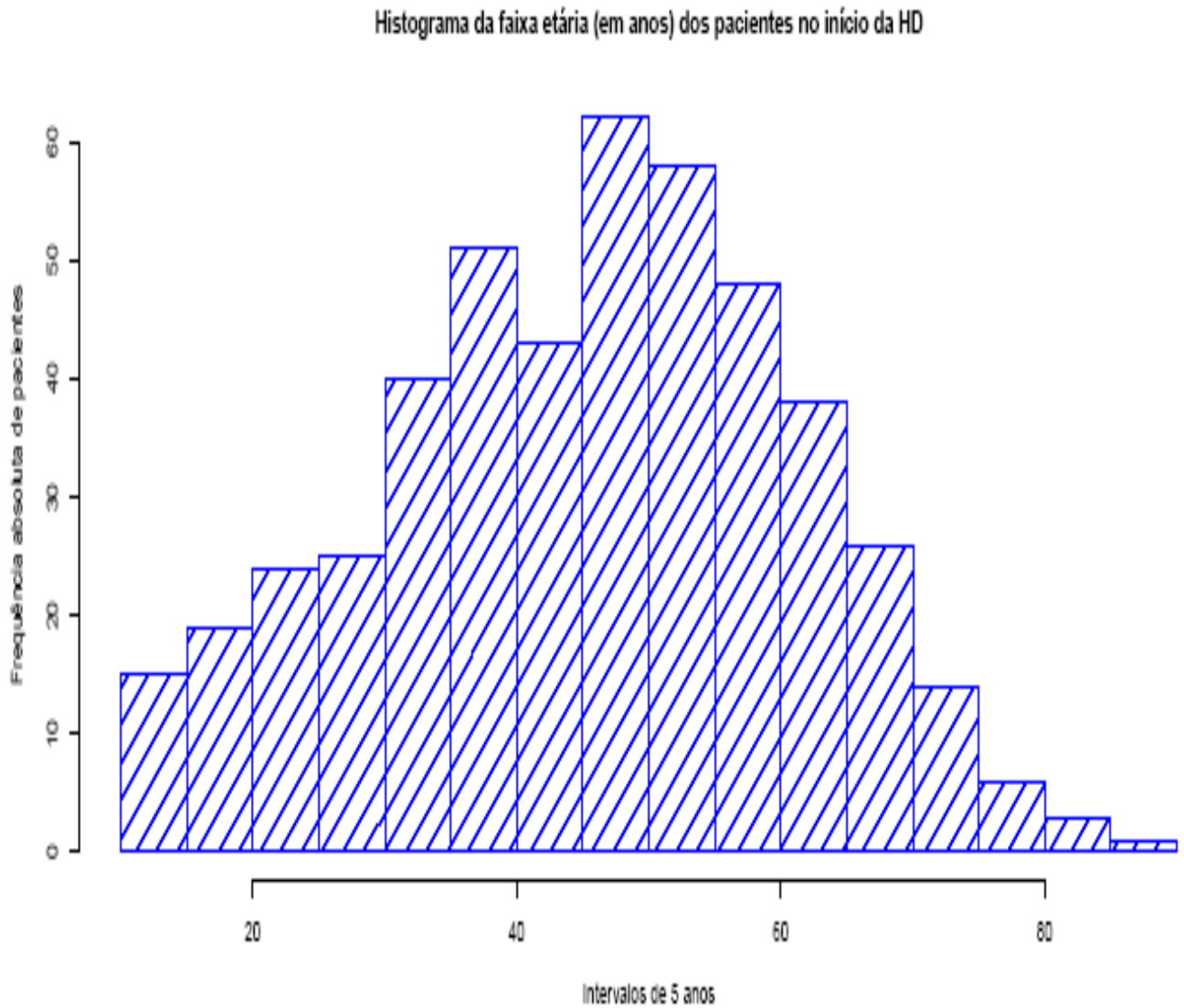
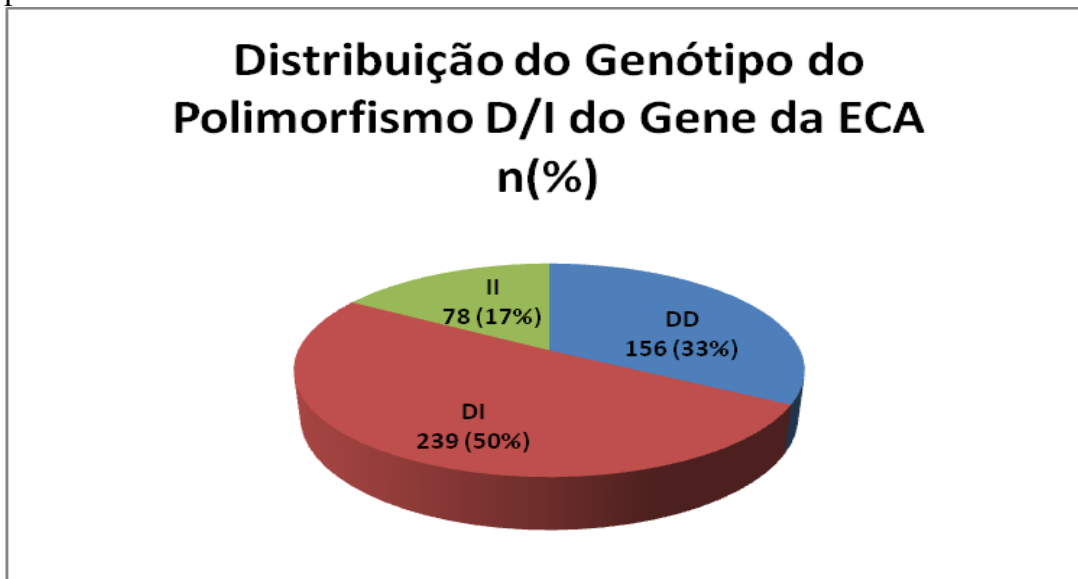


Gráfico 2: Distribuição dos pacientes por faixa etária a partir do início da entrada individual na hemodiálise.



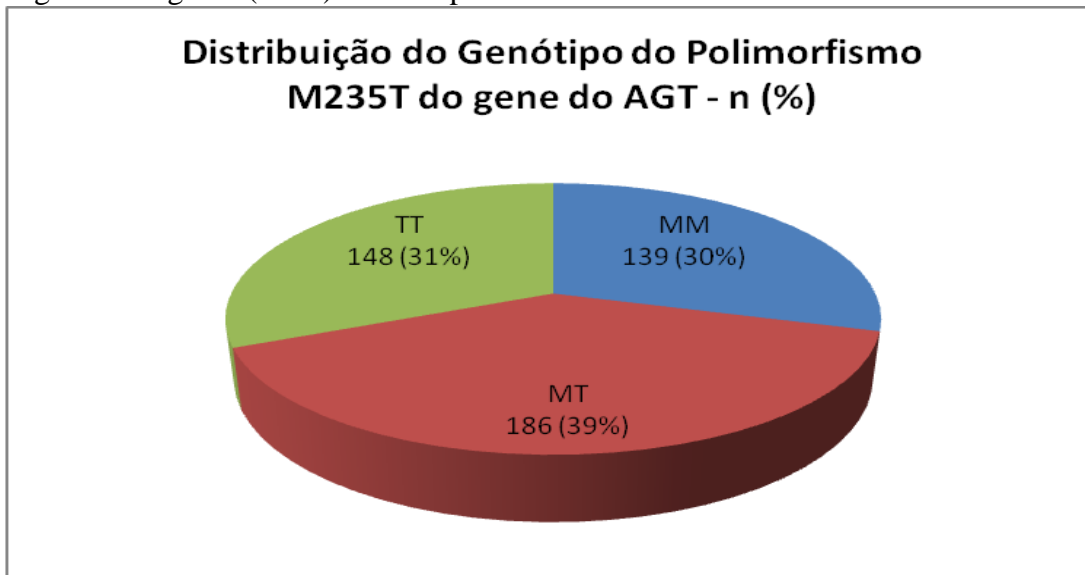
O gráfico 2 demonstra que a maior parte da população recrutada, 381 pacientes (81%), era de indivíduos abaixo de 60 anos de idade, portanto uma população em sua maioria de não idosos.

Gráfico 3: Distribuição por genótipo do polimorfismo D/I do gene da ECA entre os pacientes hemodialisados.



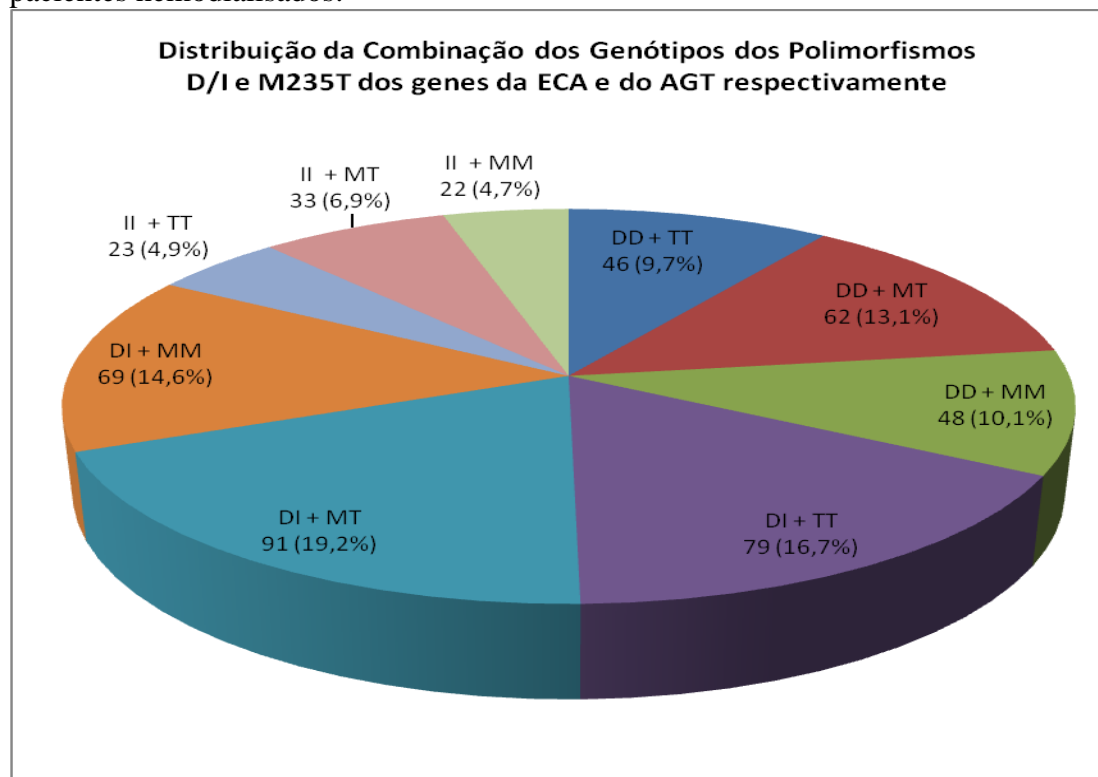
n: frequência absoluta; (%): percentagem.

Gráfico 4: Distribuição por genótipo do Polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio (AGT) entre os pacientes hemodialisados.



n: frequência absoluta; (%): percentagem.

Gráfico 5: Distribuição das combinações dos genótipos dos polimorfismos D/I e M235T dos genes da ECA e do angiotensinogênio, respectivamente, entre os pacientes hemodialisados.



n: frequência absoluta; (%): percentagem.

Os homozigóticos II+MM e II + TT foram os menos frequentes e os heterozigóticos DI + MT foram as mais frequentes das combinações pesquisadas.

A nossa população encontrava-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg para o polimorfismo da ECA (p valor = 0,4), porém em desequilíbrio para o polimorfismo do angiotensinogênio (p valor < 0,0001).

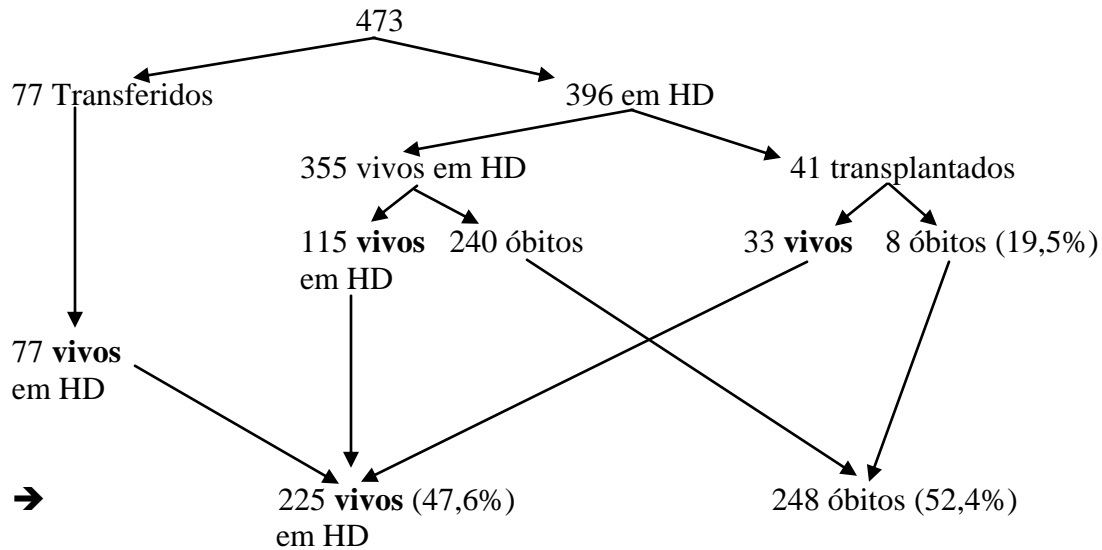
5.2 Seguimento dos pacientes

Durante o seguimento, após o recrutamento, 77 dos 473 pacientes estudados, foram transferidos, após intervalos variáveis de tempo, para outros centros de hemodiálise. Dos 396 pacientes acompanhados, 41 receberam transplante renal.

Ao término do período do estudo, em 31 de dezembro de 2008, foi detectado um total de 248 óbitos pelo relacionamento probabilístico entre os bancos de dados dos casos selecionados e as declarações de óbitos (DOs) do ERJ. Oito desses óbitos tinham feito transplante renal.

A distribuição dos pacientes transferidos ou não para outros centros de diálise, que receberam ou não transplante renal e que faleceram ou não durante o seguimento do estudo está discriminada no fluxograma abaixo.

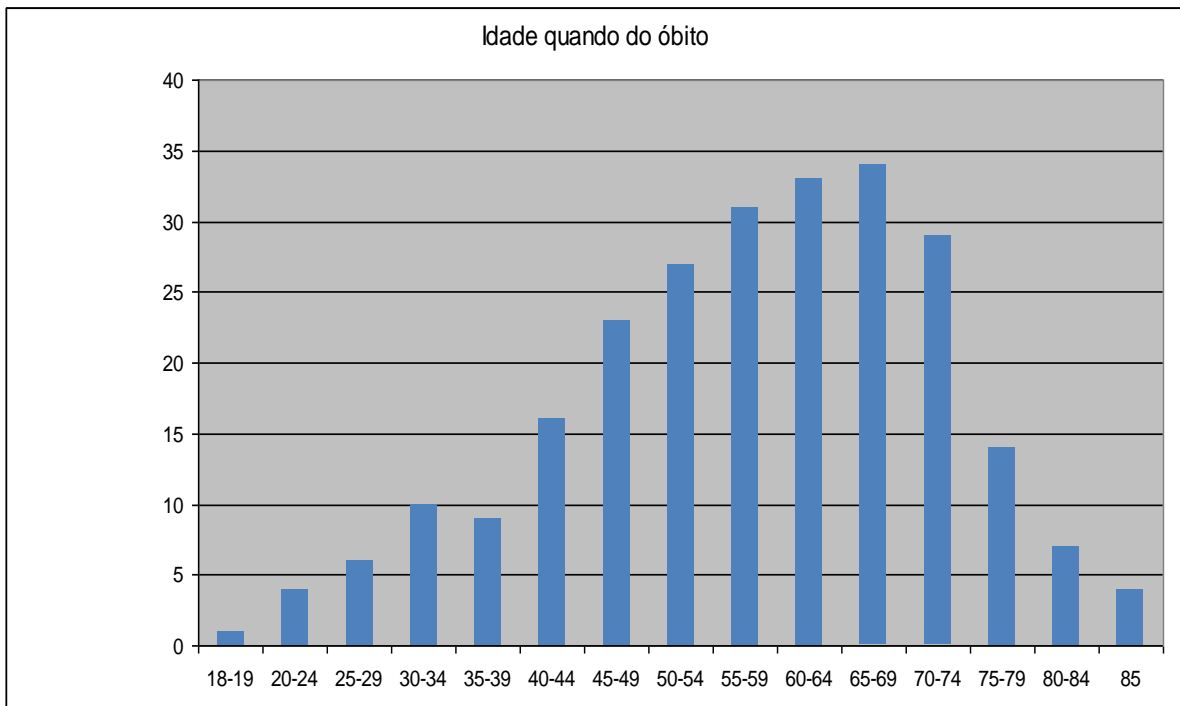
FLUXOGRAMA:



A taxa bruta de óbito em 11 anos da população (473 pacientes) foi de 52%, com sobrevida de 48% no mesmo período

A média da idade quando do óbito foi de 57 anos (± 15). O gráfico 6 traz o histograma da faixa etária quando do óbito.

Gráfico 6: Distribuição dos pacientes por faixa etária quando do óbito.



A estimativa de pacientes em risco dessa população encontra-se no apêndice C.

A seguir, tabela comparativa das variáveis preditoras de acordo com o desfecho óbito ou não.

Tabela 3: Dados da população total de 473 hemodialisados, de acordo com o desfecho óbito ou não óbito, por variáveis obtidas no início da hemodiálise ou no período de recrutamento (julho de 1988 a julho de 1999).

| Variáveis | Óbitos | Vivos | p valor* |
|--|-----------|-----------|-------------|
| n (%) | 248 (100) | 225 (100) | |
| Gênero - n (%): | | | |
| Masculino | 121 (49) | 116 (52) | 0,611 |
| Feminino | 127 (51) | 109 (48) | 0,611 |
| AVE - n (%) | 23 (9) | 8 (4) | 0,0201 |
| DIC - n (%) | 71 (29) | 51 (23) | 0,1691 |
| Diabetes melito - n (%) | 45 (18) | 25 (11) | 0,0432 |
| Tabagismo - n (%) | 127 (51) | 110 (49) | 0,6803 |
| Genótipos dos polimorfismos - n (%): | | | |
| do gene da ECA - n (%): | | | |
| DD | 80 (32) | 76 (34) | 0,8001 |
| II | 41 (17) | 37 (16) | 1 |
| DI | 127 (51) | 112 (50) | 0,8267 |
| do gene do AGT - n (%): | | | |
| MM | 67 (27) | 72 (32) | 0,2769 |
| TT | 87 (35) | 61 (27) | 0,0771 |
| MT | 94 (38) | 92 (41) | 0,5689 |
| Renda familiar mensal - n (%): | | | |
| < 2 SM | 117 (48) | 87 (39) | 0,0761 |
| 2 a 5 SM | 72 (29) | 67 (30) | 0,9389 |
| > 5 SM | 57 (23) | 70 (31) | 0,05 |
| IGN | 2 | 1 | |
| Idade no início da HD, em anos – média ± desvio-padrão | 53 ± 14 | 47 ± 15 | 0,0233 |
| Tempo de sobrevida do início da HD até o óbito ou término do estudo, em meses- média ± desvio-padrão | 115 ± 54 | 182 ± 40 | 0,000000248 |
| PAS (mmHg) - média ± desvio-padrão | 151 ± 18 | 149 ± 19 | 0,1754 |
| IMC (Kg/m ²) - média ± desvio-padrão | 23 ± 5 | 23 ± 5 | 0,9664 |
| Triglicérides (mg/dl) - média ± desvio-padrão | 181 ± 91 | 189 ± 102 | 0,3742 |
| Colesterol total (mg/dl) - média ± desvio-padrão | 192 ± 43 | 186 ± 44 | 0,0887 |
| HDL-C (mg/dl) - média ± desvio-padrão | 38 ± 12 | 37 ± 12 | 0,6967 |
| Hematócrito (%) - média ± desvio-padrão | 29 ± 5 | 29 ± 5 | 0,4367 |

n (%) = número de pacientes e percentuais do total; AVE = diagnóstico de acidente vascular encefálico na história pregressa; DIC = diagnóstico de doença isquêmica coronariana na história pregressa; ECA: enzima de conversão da angiotensina I; AGT: angiotensinogênio; SM = salário mínimo federal no recrutamento; IGN = informação ignorado; HD = hemodiálise; Tempo de Vida em Hemodiálise à partir da entrada na hemodiálise até o evento (óbito, término do estudo ou transplante renal); PAS = pressão arterial sistólica; IMC = índice de massa corporal; HDL-C = colesterol da lipoproteína de alta densidade – high density lipoprotein. * Para as

variáveis categóricas o teste utilizado foi o Qui-Quadrado e para as variáveis quantitativas o teste utilizado foi o teste T de Student não pareado.

Os pacientes que foram a óbito, em relação aos pacientes que permaneceram vivos, apresentavam média de idade no início da diálise maior, maior prevalência de AVE e de diabetes melito e menor renda familiar mensal. Note-se que, entre os óbitos, 35% eram homocigotos TT e apenas 27% eram homocigotos MM. Entre os vivos, essas proporções se invertem, com apenas 27% homocigotos TT e 32% homocigotos MM.

A seguir, as tabelas 4 e 5, descritivas das variáveis preditoras em relação a óbitos e vivos, de acordo com o gênero.

Tabela 4: Dados da população de hemodialisados do SEXO MASCULINO, de acordo com o desfecho óbito ou não óbito, por variáveis obtidas no início da hemodiálise ou no período de recrutamento (julho de 1988 a julho de 1999).

| Variáveis | Óbitos | Vivos | p valor* |
|---|-----------|-----------|-------------|
| n (%) | 121 (100) | 116 (100) | |
| AVE - n (%) | 11 (9) | 4 (3) | 0,1294 |
| DIC - n (%) | 34 (28) | 27 (23) | 0,4837 |
| Diabetes melito - n (%) | 20 (17) | 11 (9) | 0,1569 |
| Tabagismo - n (%) | 74 (61) | 67 (58) | 0,6889 |
| Genótipos dos polimorfismos - n (%): | | | |
| do gene da ECA - n (%): | | | |
| DD | 39 (32) | 35 (30) | 0,8401 |
| II | 22 (18) | 23 (20) | 0,875 |
| DI | 60 (50) | 58 (50) | 1 |
| do gene do AGT - n (%): | | | |
| MM | 41 (34) | 40 (34) | 1 |
| TT | 39 (32) | 29 (25) | 0,2772 |
| MT | 41 (34) | 47 (41) | 0,3565 |
| Renda familiar mensal - n (%): | | | |
| < 2 SM | 42 (35) | 39 (34) | 0,9682 |
| 2 a 5 SM | 46 (38) | 36 (31) | 0,3207 |
| > 5 SM | 33 (27) | 41 (35) | 0,23 |
| Idade no início da HD, em anos – média ± desvio-padrão | 56 ± 14 | 48 ± 17 | 0,0002 |
| Tempo de sobrevivência do início da HD até o óbito ou término do estudo, em meses - média ± desvio-padrão | 108 ± 53 | 181 ± 40 | 0,000000248 |
| PAS (mmHg) - média ± desvio-padrão | 153 ± 19 | 149 ± 19 | 0,1015 |
| IMC (Kg/m ²) - média ± desvio-padrão | 24 ± 5 | 23 ± 4 | 0,2005 |
| Triglicérides (mg/dl) - média ± desvio-padrão | 184 ± 96 | 198 ± 117 | 0,3434 |
| Colesterol total (mg/dl) - média ± desvio-padrão | 191 ± 41 | 179 ± 44 | 0,0292 |
| HDL-C (mg/dl) - média ± desvio-padrão | 36 ± 11 | 34 ± 10 | 0,2421 |
| Hematócrito (%) - média ± desvio-padrão | 29 ± 5 | 30 ± 5 | 0,3631 |

n (%) = número de pacientes e percentuais do total; AVE = diagnóstico de acidente vascular encefálico na história pregressa; DIC = diagnóstico de doença isquêmica coronariana na história pregressa; ECA: enzima de conversão da angiotensina I; AGT: angiotensinogênio; SM = salário mínimo federal no recrutamento; IGN =

informação ignorado; HD = hemodiálise; Tempo de Vida em Hemodiálise à partir da entrada na hemodiálise até o evento (óbito, término do estudo ou transplante renal); PAS = pressão arterial sistólica; IMC = índice de massa corporal; HDL-C = colesterol da lipoproteína de alta densidade – high density lipoprotein. * Para as variáveis categóricas o teste utilizado foi o Qui-Quadrado e para as variáveis quantitativas o teste utilizado foi o teste T de Student não pareado.

Tabela 5: Dados da população de hemodialisados do SEXO FEMININO, de acordo com o desfecho óbito ou não óbito, por variáveis obtidas no início da hemodiálise ou no período de recrutamento (julho de 1988 a julho de 1999).

| Variáveis | Óbitos | Vivos | p valor* |
|---|-----------|-----------|-------------|
| n (%) | 127 (100) | 109 (100) | |
| AVE - n (%) | 12 (9) | 4 (4) | 0,1334 |
| DIC - n (%) | 37 (29) | 24 (22) | 0,2732 |
| Diabetes melito - n (%) | 25 (20) | 14 (10) | 0,2169 |
| Tabagismo - n (%) | 53 (42) | 43 (39) | 0,8235 |
| Genótipos dos polimorfismos - n (%): | | | |
| do gene da ECA - n (%): | | | |
| DD | 41 (30) | 41 (40) | 0,4713 |
| II | 19 (10) | 14 (10) | 0,7801 |
| DI | 67 (50) | 54 (50) | 0,7174 |
| do gene do AGT - n (%): | | | |
| MM | 26 (20) | 32 (30) | 0,153 |
| TT | 48 (40) | 32 (30) | 0,2197 |
| MT | 53 (40) | 45 (40) | 1 |
| Renda familiar mensal - n (%): | | | |
| < 2 SM | 75 (59) | 48 (44) | 0,0299 |
| 2 a 5 SM | 26 (20) | 31 (28) | 0,2029 |
| > 5 SM | 24 (18) | 29 (27) | 0,2083 |
| IGN | 2 | 1 | |
| Idade no início da HD, em anos – média ± desvio-padrão | 50 ± 15 | 45 ± 14 | 0,0211 |
| Tempo de sobrevida do início da HD até o óbito ou término do estudo, em meses - média ± desvio-padrão | 123 ± 54 | 184 ± 41 | 0,000000248 |
| PAS (mmHg) - média ± desvio-padrão | 150 ± 18 | 149 ± 20 | 0,7577 |
| IMC (Kg/m ²) - média ± desvio-padrão | 22 ± 5 | 22 ± 5 | 0,2506 |
| Triglicérides (mg/dl) - média ± desvio-padrão | 178 ± 85 | 179 ± 83 | 0,8647 |
| Colesterol total (mg/dl) - média ± desvio-padrão | 193 ± 44 | 192 ± 42 | 0,8728 |
| HDL-C (mg/dl) - média ± desvio-padrão | 40 ± 13 | 41 ± 13 | 0,5348 |
| Hematócrito (%) - média ± desvio-padrão | 28 ± 5 | 29 ± 4 | 0,9559 |

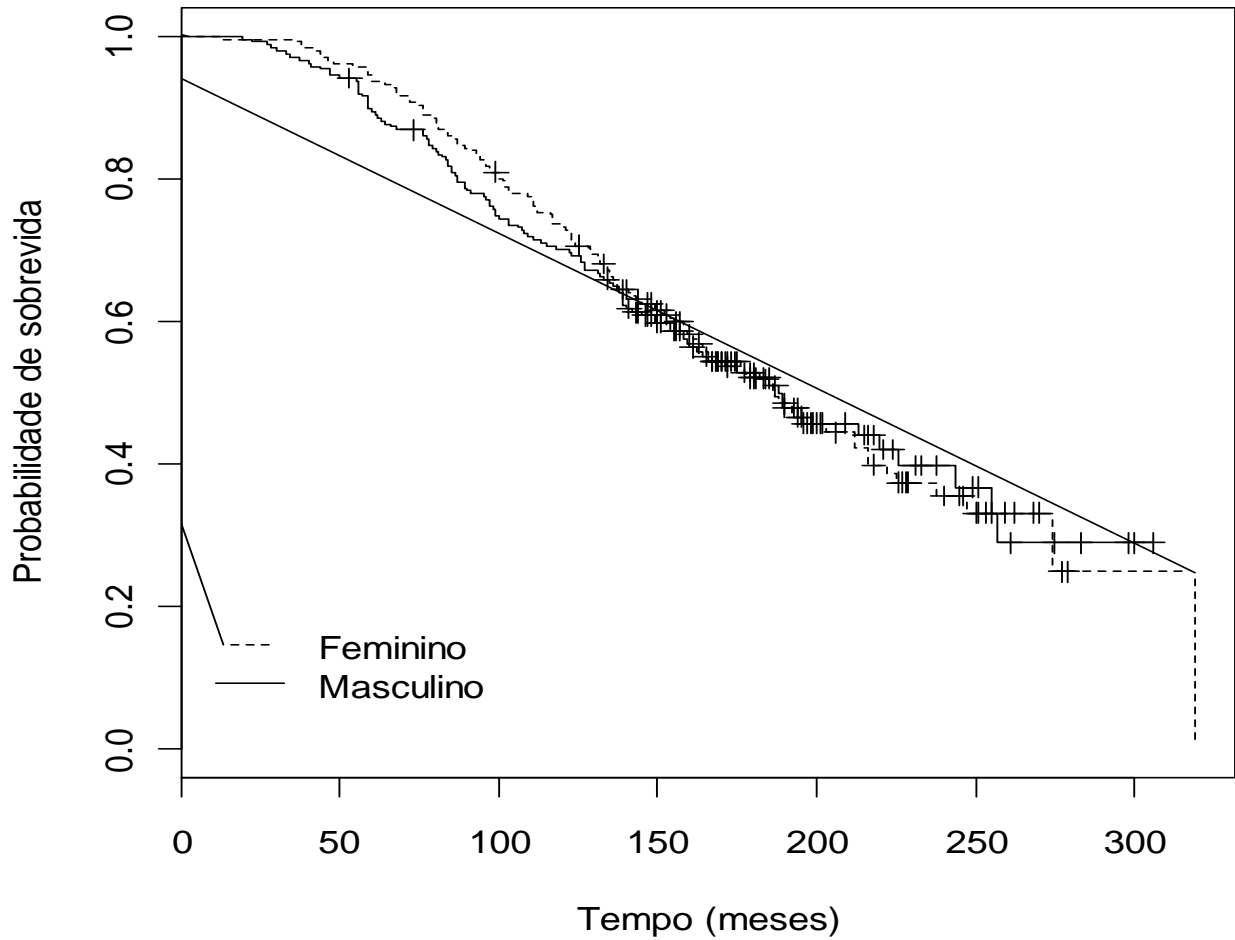
n (%) = número de pacientes e percentuais do total; AVE = diagnóstico de acidente vascular encefálico na história pregressa; DIC = diagnóstico de doença isquêmica coronariana na história pregressa; ECA: enzima de conversão da angiotensina I; AGT: angiotensinogênio; SM = salário mínimo federal no recrutamento; IGN = informação ignorado; HD = hemodiálise; Tempo de Vida em Hemodiálise à partir da entrada na hemodiálise até o evento (óbito, término do estudo ou transplante renal); PAS = pressão arterial sistólica; IMC = índice de massa corporal; HDL-C = colesterol da lipoproteína de alta densidade – high density lipoprotein. * Para as

variáveis categóricas o teste utilizado foi o Qui-Quadrado e para as variáveis quantitativas o teste utilizado foi o teste T de Student não pareado.

Analisando-se a distribuição de óbitos e vivos por gênero, de acordo com as variáveis estudadas, vemos que no sexo masculino (tabela 4) apenas a idade e o colesterol total mostraram significância estatística entre as variáveis dessas duas populações (vivos x óbitos), com um p valor de 0,0002 para idade e 0,0292 para o colesterol. Note-se, no entanto, que o AVE estava presente com frequência três vezes maior entre os óbitos, e que a diferença entre os genótipos TT e MM desaparece, pois só se observa nos casos do sexo feminino (tabela 5), nos quais os homozigóticos TT entre os óbitos são duas vezes mais frequentes que os homozigóticos MM. Entre os casos vivos, não há diferenças importantes da frequência de faixas de renda do sexo masculino e entre os óbitos, a faixa de mais alta renda tem frequência um pouco menor do que as de baixa renda (tabela 4). No gênero feminino (tabela 5), a idade foi menor entre os casos vivos do que entre os óbitos, com um p valor de 0,0211. A renda familiar mensal inferior a 2 salários mínimos foi sempre mais frequente tanto entre os óbitos quanto entre os vivos. No entanto, entre os óbitos, a frequência de baixa renda é 3,2 vezes maior do que a frequência de casos de alta renda e, entre os vivos, essa diferença se reduz para 1,6 vezes (tabela 5), diferente do que foi observado entre os casos do sexo masculino (tabela 4). A frequência de AVE no sexo feminino é 2,2 vezes maior entre os óbitos do que entre os vivos. E a frequência de diabetes melito também é 2,0 vezes maior entre os óbitos do que entre os vivos para esse gênero (tabela 5). O tempo de sobrevida é menor nos pacientes que evoluíram para óbito e é sempre menor nos homens do que nas mulheres, tanto entre os óbitos quanto entre os vivos.

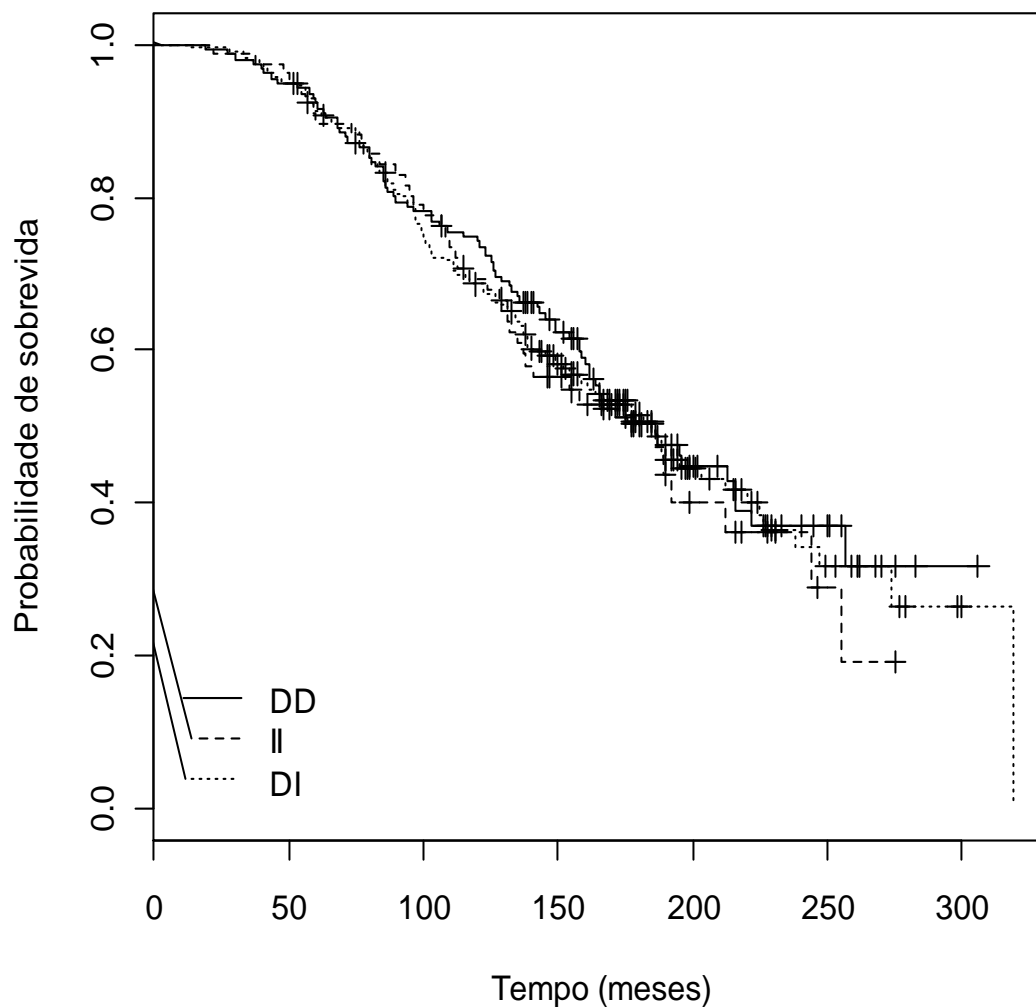
Através da curva de Kaplan-Meier, observou-se a proximidade das curvas de sobrevida para a variável gênero (gráfico 7). A semelhança entre as curvas foi ratificada pelos testes Tarone-Ware ($p = 0,69$) e Peto-Prentice ($p = 0,58$).

Gráfico 7: Curva de Kaplan-Meier entre os gêneros.



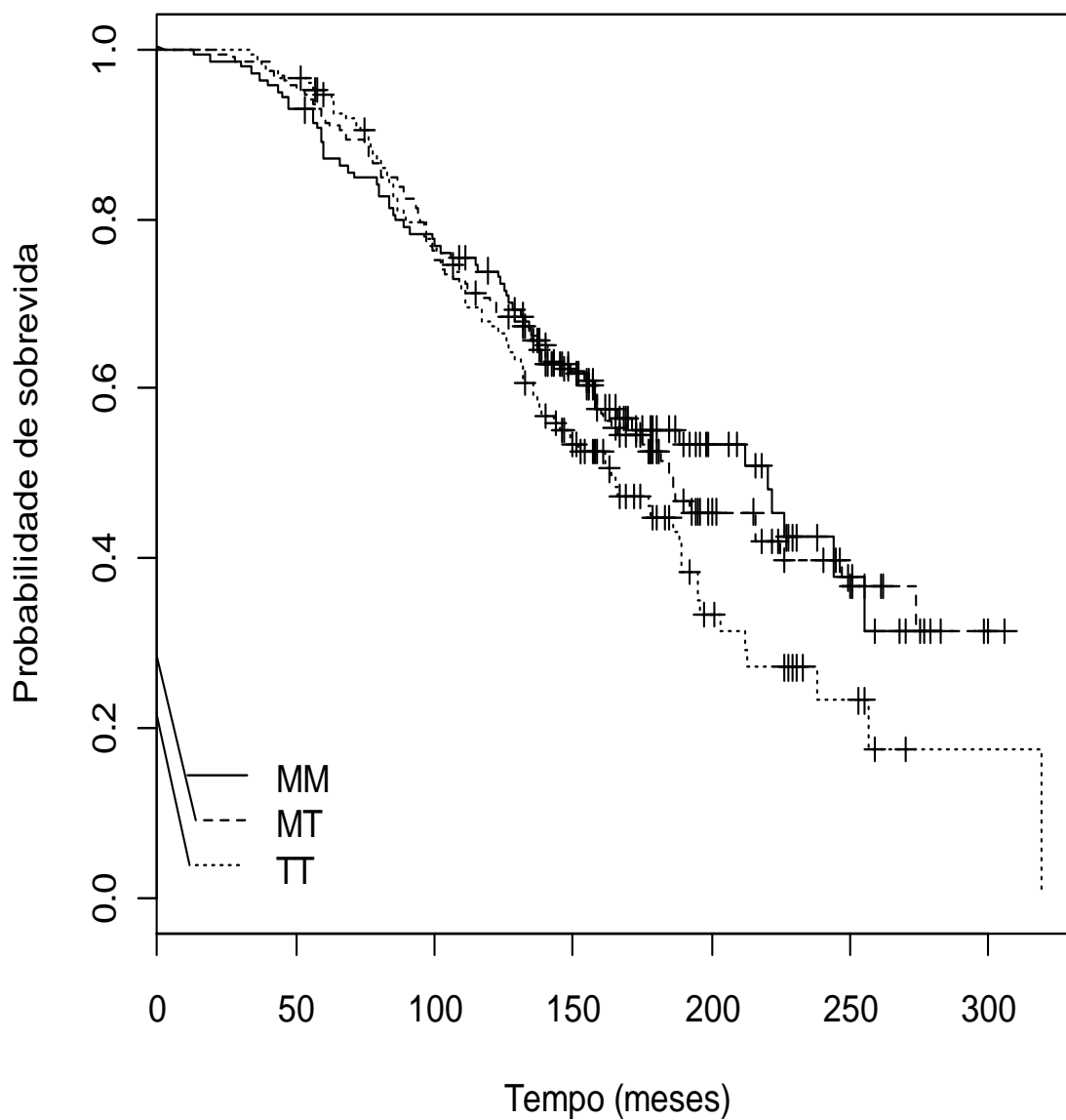
A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier (gráfico 8) não mostrou diferença entre os polimorfismos genéticos da ECA (D/I).

Gráfico 8: Curva de Kaplan-Meier para o polimorfismo D/I da ECA



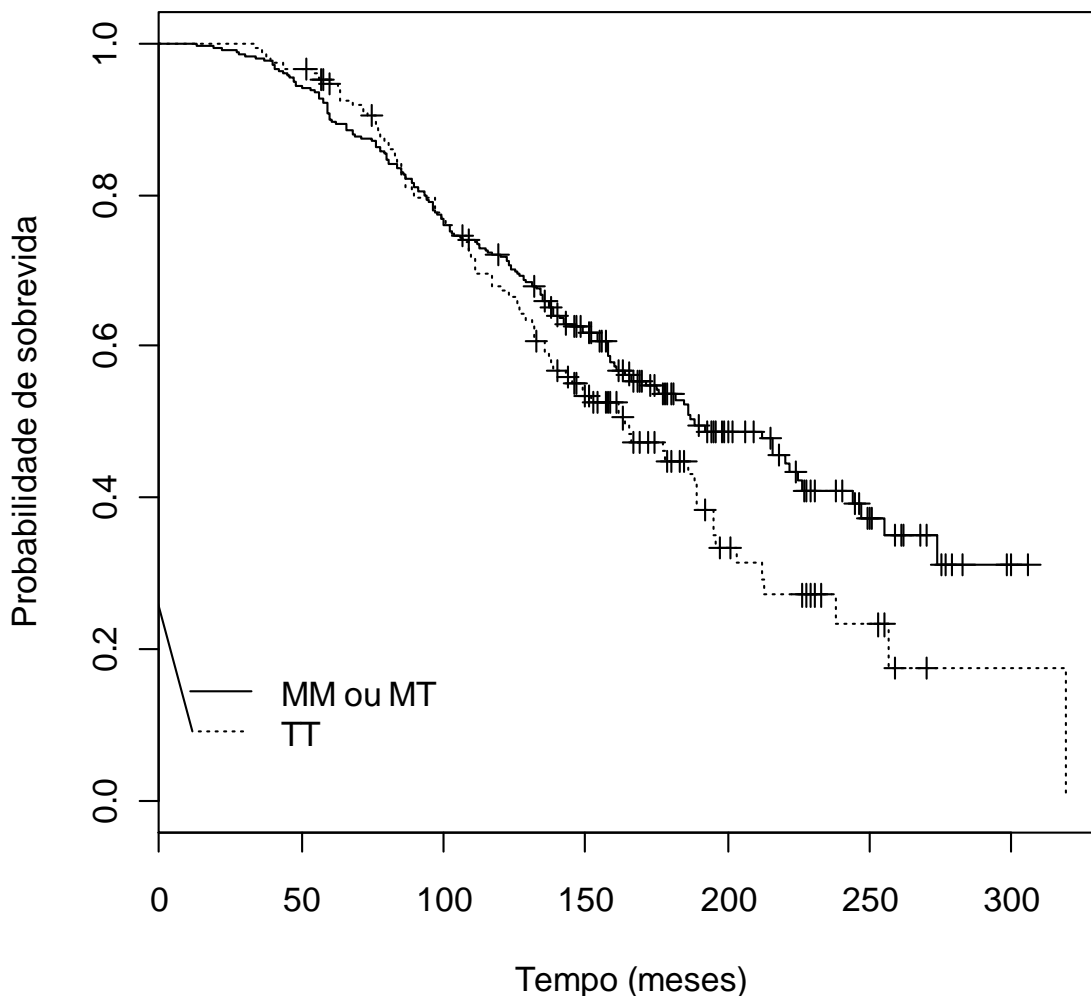
Construímos também a curva de Kaplan-Meier (gráfico 9) para o polimorfismo do angiotensinogênio. Nela podemos observar, embora com uma população restante já menor, uma tendência de separação da curva para o genótipo TT em relação ao tempo de sobrevivência.

Gráfico 9: Curva de Kaplan-Meier para o polimorfismo M235T do angiotensinogênio.



Essa tendência é também confirmada quando separamos, na curva de sobrevivência de Kaplan-Meier, o genótipo TT do angiotensinogênio dos demais (gráfico 10) e aplicamos o teste de Tarone-Ware obtendo um p valor de 0,0976.

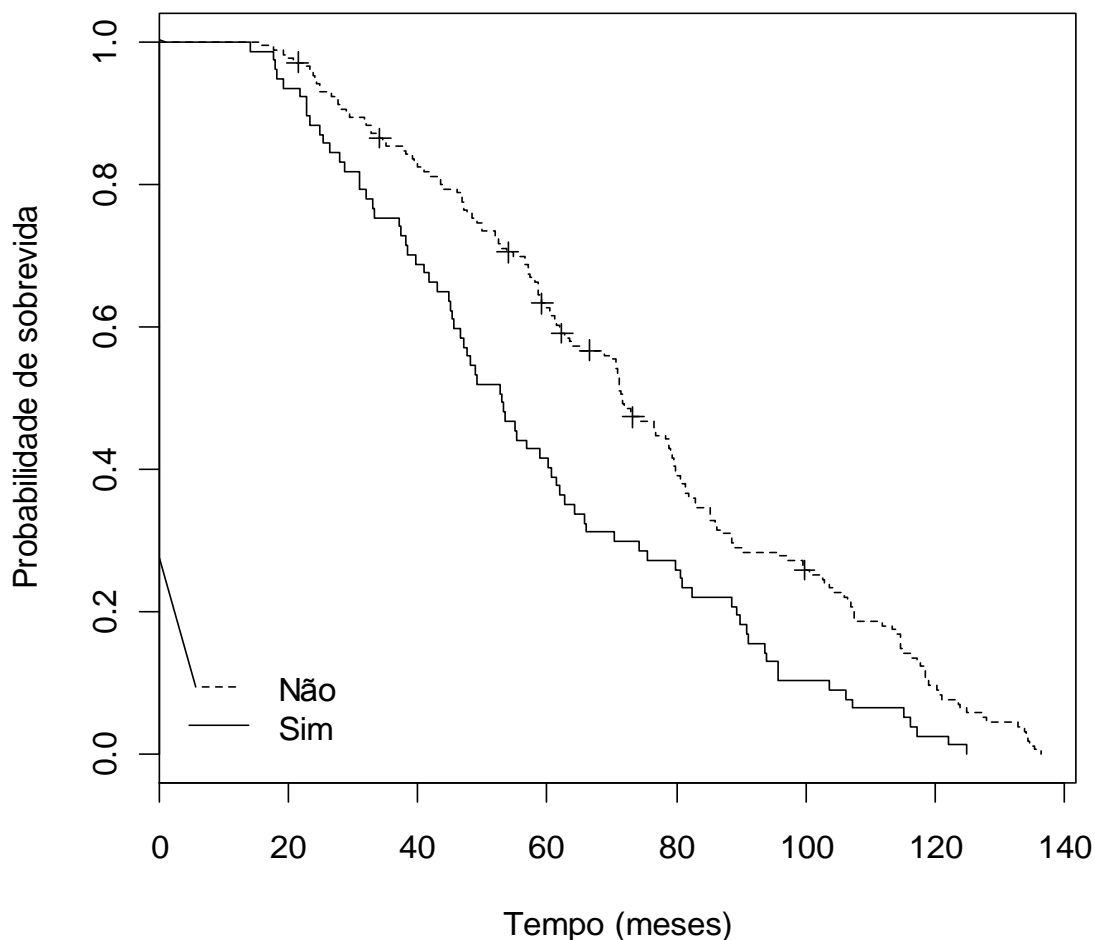
Gráfico 10: Curva de Kaplan-Meier para o polimorfismo do angiotensinogênio separando o genótipo TT.



As principais causas de óbito dessa população, de acordo com o agrupamento de doenças e excluindo a insuficiência renal crônica, foram doença do aparelho circulatório (código iniciado pela letra I) (34%), seguida de doenças infecciosas (15%). Dentre as doenças do aparelho circulatório, a principal causa foi doença aterotrombótica vascular (doença cardíaca isquêmica mais acidente vascular encefálico = DIC + AVE), com 48%. Em relação à causa de óbitos, não houve diferença entre os dois gêneros: ambos os sexos tiveram como principal causa de óbito as doenças do aparelho circulatório (CID iniciado pela letra I), com um p valor de 0,9735.

A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier quando se compara óbito por doença do aparelho circulatório com as demais causas (gráfico 11) mostrou para o teste de Tarone-Ware um valor de p de 0,000162; para o teste de Peto-Prentice um valor de p de 0,000181; e para o teste de Log-rank um valor de p de 0,000182.

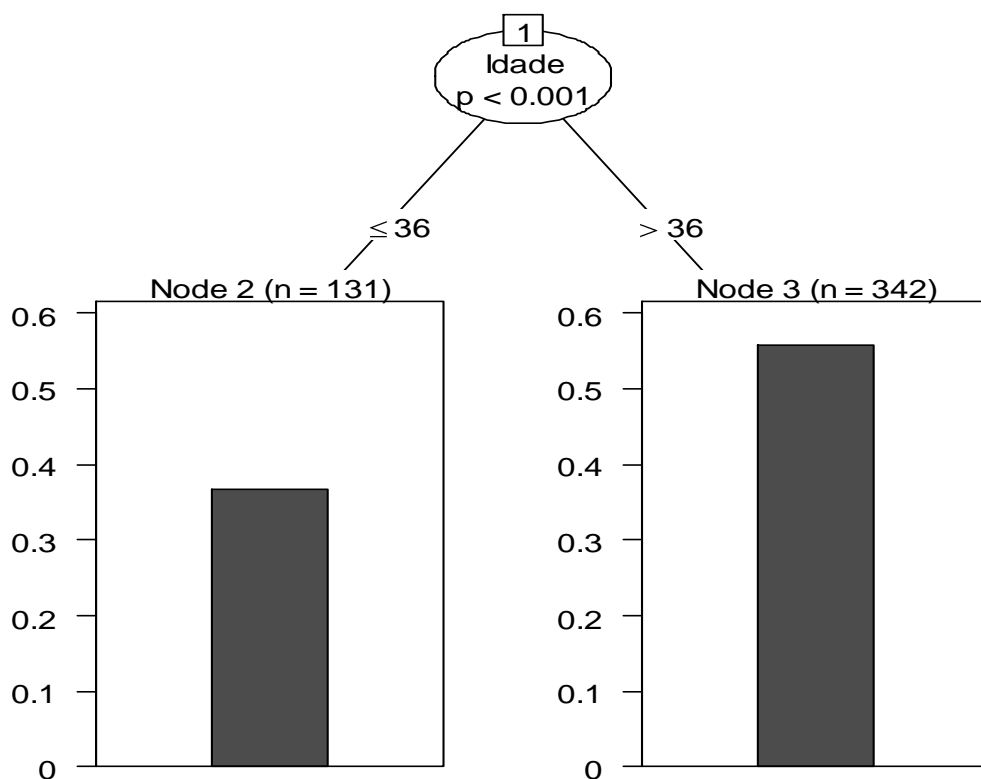
Gráfico 11: Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier comparando óbito por doença do aparelho circulatório (SIM) com as demais causas.



Na regressão logística para todos os pacientes, independentemente do sexo, utilizando como variável dependente óbito por qualquer causa e como variáveis independentes todas as demais, obtivemos apenas com significância estatística a idade, com p de 0,000755. Esse mesmo resultado foi verificado quando utilizamos o modelo de Cox.

A seguir, descrevemos a árvore de classificação, que mostrou a idade de 36 anos como ponto de corte.

Gráfico 12: Árvore de classificação.

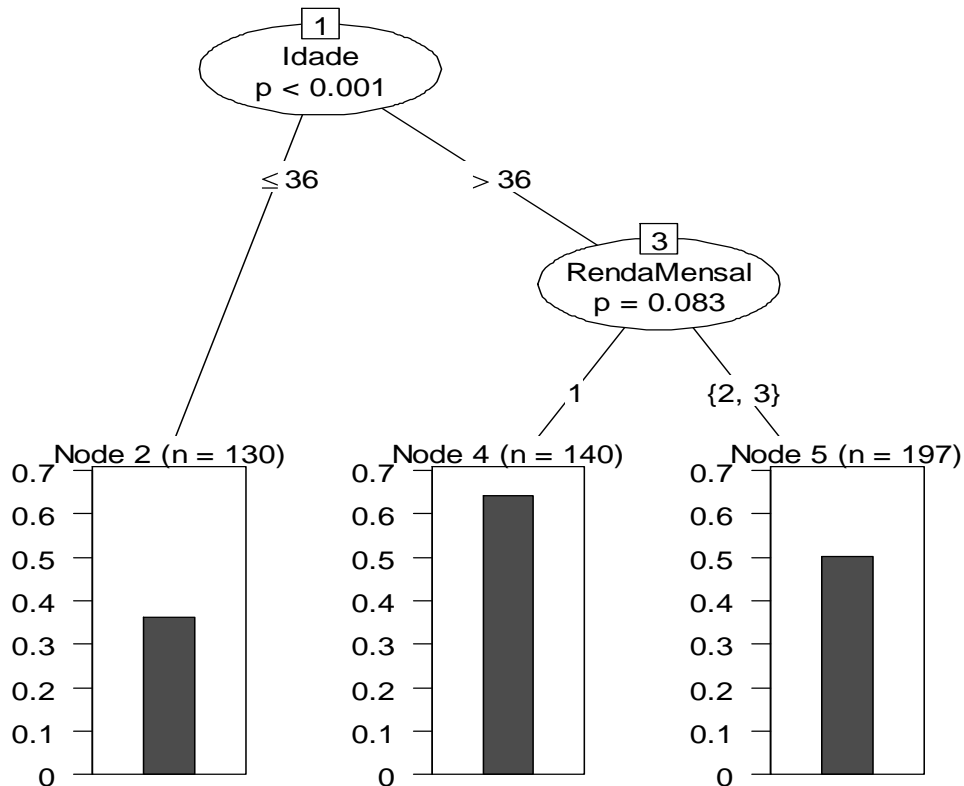


Em seguida foi feita a regressão logística, utilizando-se, para todos os pacientes, como variável dependente, óbito por qualquer causa e apenas a seleção das seguintes variáveis independentes: idade, AVE, polimorfismos do angiotensinogênio e renda mensal. Aqui encontramos para a idade, TT do AGT (em relação ao MM) e renda mensal superior a 5 salários mínimos os valores respectivos de p: 0,000038, 0,08261 e 0,03089. E para um intervalo de confiança de 95%, respectivamente, as seguintes razões de chances (RC): 1,027; 1,534 e 0,600. Construimos para essas variáveis a árvore de classificação e de sobrevida (reproduzidas nos gráficos 13 e 14, respectivamente).

Para um intervalo de confiança de 95%, foram encontradas as seguintes razões de chances (RC):

| | RC | 5 % | 95 % |
|------------------------------------|-------|-------|-------|
| (Intercept) | 0,327 | 0,184 | 0,583 |
| Idade | 1,027 | 1,016 | 1,037 |
| AVE | 1,973 | 0,991 | 3,927 |
| AGT (MT) | 0,997 | 0,679 | 1,464 |
| AGT (TT) | 1,534 | 1,023 | 2,301 |
| 2 Renda mensal (de 2 a 5 Salários) | 0,729 | 0,499 | 1,064 |
| 3 Renda mensal (> que 5 salários) | 0,600 | 0,407 | 0,886 |

Gráfico 13: Árvore de classificação com as variáveis selecionadas.

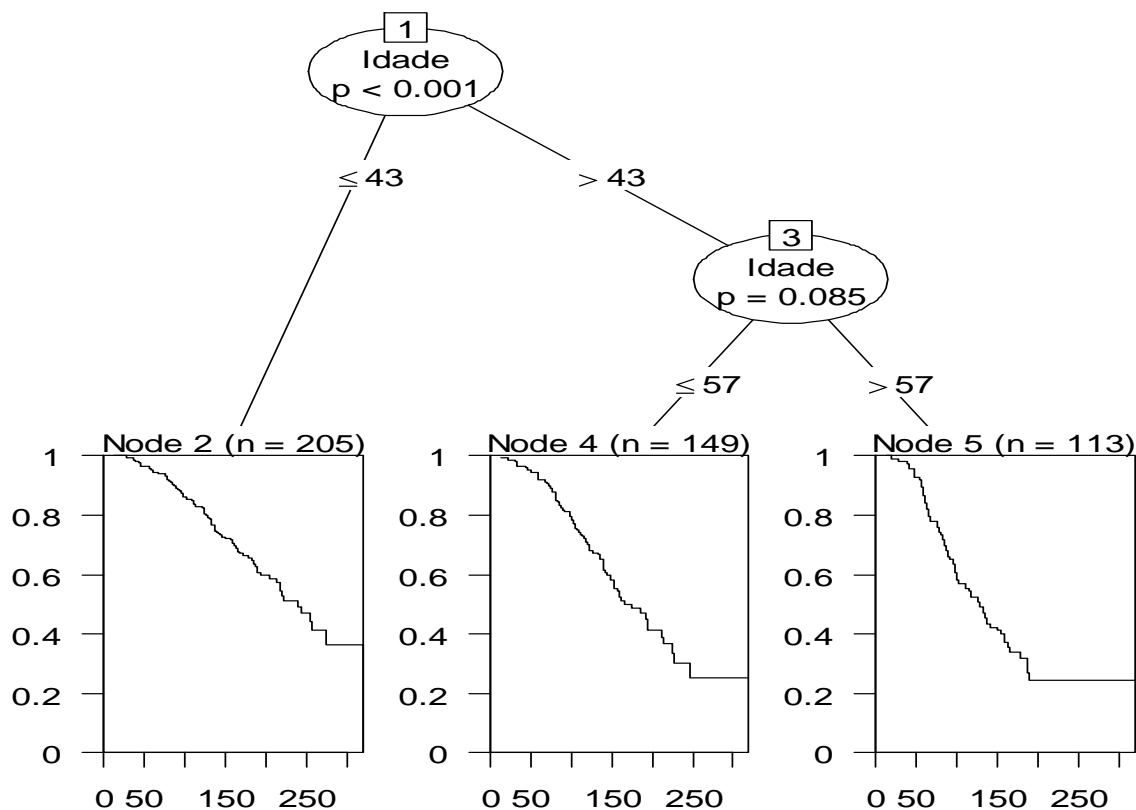


- 1 Renda mensal (< que 2 salários).
- 2 Renda mensal (de 2 a 5 Salários).
- 3 Renda mensal (> que 5 salários).

A árvore de classificação mostrou que a idade superior a 36 anos, na entrada da HD, e uma renda mensal inferior a 2 salários mínimos foram aquelas que conferiram pior prognóstico.

A árvore de sobrevida (gráfico 14) demarcou a idade superior a 43 anos como o ponto de corte de menor sobrevida no primeiro nó e superior a 57 anos no segundo nó.

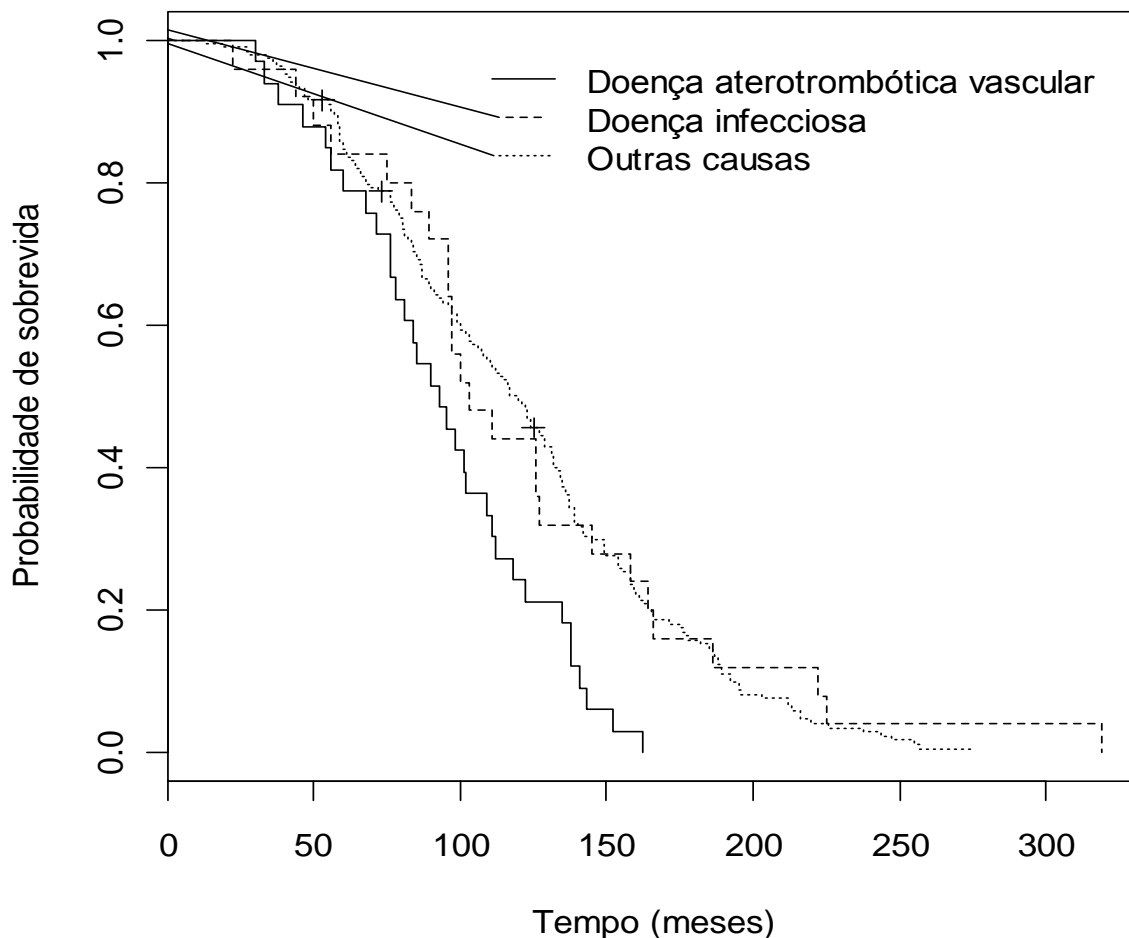
Gráfico 14: Árvore de sobrevida com as variáveis selecionadas.



Utilizando o modelo logístico multinomial para todos os pacientes e usando todas as variáveis, mas agora utilizando como variável dependente óbito por doença aterotrombótica vascular (DIC + AVE), que foi a principal causa de óbito desses pacientes, encontramos com significância estatística, além da idade com um p valor de 0,019802, o polimorfismo TT do angiotensinogênio, com um p valor de 0,001394. Essa significância, em relação ao TT, ocorreu tanto para os homens (p valor de 0,039402) quanto para as mulheres (p valor de 0,01518).

As curvas de Kaplan-Meier também diferem quando comparamos os óbitos por doença aterotrombótica vascular, infecciosa ou outras causas (gráfico 15).

Gráfico 15: Curva de Kaplan-Meier entre doença aterotrombótica vascular, infecciosa e outras causas.



Em virtude de a nossa população (473), no recrutamento, estar com os mais diferentes tempos de HD, assim como se encontrar em desequilíbrio de Hardy-Weinberg para o polimorfismo do angiotensinogênio (p valor $< 0,0001$) por possível viés de seleção, posto que muitos dos pacientes que morreram antes do recrutamento, obviamente, não constavam dessa coorte recrutada, resolvemos estudar aqueles pacientes que no recrutamento tivessem tempo de HD de até um ano a fim de comparar essas duas populações. Essa coorte em estágio evolutivo de doença semelhante estava constituída de 82 pacientes, que analisaremos a seguir.

5.3 Análise descritiva dos casos selecionados do subgrupo de 82 pacientes

A tabela 6 apresenta os valores encontrados na população com o tempo de HD no recrutamento de até 1 ano. Dos 82 pacientes, 45 (55%) eram do sexo masculino (gráfico 16). A idade média foi de 53 anos, e a mediana também foi de 53 anos (gráfico 17). O tempo

médio de HD no recrutamento dessa população foi de 7 meses ($DP \pm 3$ meses). O tempo médio de vida em HD foi de 97 meses. A média do índice de massa corpórea foi de $22,6 \text{ Kg/m}^2$ e apenas 8,5% dos pacientes tinham $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$. Mais da metade da população era tabagista ou ex-tabagista (52,4%). Em relação à renda familiar, quase metade dos casos (41,4%) tinha renda mensal inferior a 2 salários mínimos. A média da pressão arterial sistólica foi de 151 mmHg, sendo a grande maioria dos casos (84,1%) classificados como hipertensos. Diabetes melito estava presente em 18,3% dos casos, em geral associado à HAS. Quanto aos polimorfismos estudados, o genótipo DI da ECA (45,1%; gráfico 18) e o genótipo MT do angiotensinogênio (40,2%; gráfico 19) foram os mais prevalentes. As combinações genóticas mais prevalentes foram DD + MT, DD + MM e DI + MM, todas com 17%. Na história patológica pregressa da nossa população, a doença cardíaca isquêmica estava presente em 32,9% e o acidente vascular encefálico, em 7,3%.

Tabela 6: Dados demográficos e características clínicas e genéticas do subgrupo de 82 pacientes no recrutamento (julho de 1997 a julho de 1998) ou no início da hemodiálise.

| | |
|--|------------|
| Número de pacientes | 82 |
| Gênero (M/F) - n | 45 / 37 |
| Idade em anos no início da hemodiálise - média±DP | 53 ± 15 |
| Tempo de Vida em HD (meses) - média±DP | 97 ± 41 |
| PAS (mmHg) - média±DP | 151 ± 18 |
| IMC (Kg/m ²) - média±DP | 22,6 ± 5,4 |
| Tabagismo ou ex-tabagismo - n (%) | 43 (52,4%) |
| Renda familiar mensal - n (%): | |
| < 2 SM | 34 (41,4%) |
| ≥ 2 a 5 SM | 29 (35,3%) |
| > 5 SM | 18 (21,9%) |
| IGN | 1 (1,2%) |
| Genótipos dos polimorfismos: | |
| do gene da ECA- n (%): | |
| DD | 36 (43,9%) |
| DI | 37 (45,1%) |
| II | 9 (10,9%) |
| do gene do AGT - n (%): | |
| MM | 30 (36,5%) |
| MT | 33 (40,2%) |
| TT | 19 (23,1%) |
| Combinações dos genótipos dos polimorfismos dos genes da ECA e do AGT - n (%): | |
| DD + TT | 8 (9,7%) |
| DD + MT | 14 (17%) |
| DD + MM | 14 (17%) |
| DI + TT | 10 (12%) |
| DI + MT | 13 (15,8%) |
| DI + MM | 14 (17%) |
| II + TT | 1 (1,2%) |
| II + MT | 6 (7,3%) |
| II + MM | 2 (2,4%) |
| Comorbidades presentes no recrutamento - n (%): | |
| HAS sem diabetes | 57 (69,5%) |
| HAS com diabetes associado | 12 (14,6%) |
| HAS (total) | 69 (84,1%) |
| Diabetes melito sem HAS | 3 (3,6%) |
| Diabetes melito (total) | 15 (18,3%) |
| Doenças do aparelho circulatório - n (%): | |
| Doença isquêmica cardíaca (DIC) | 27 (32,9%) |
| Acidente vascular encefálico (AVE) | 6 (7,3%) |

n = número de pacientes; M = sexo masculino; F = sexo feminino; DP: desvio-padrão; Tempo de Vida em HD: tempo de vida em hemodiálise a partir da entrada na hemodiálise até o evento (óbito, término do estudo ou transplante renal); PAS: pressão arterial sistólica; IMC: índice de massa corporal; SM =

salário mínimo federal vigente no recrutamento; IGN: informação ignorada; ECA: enzima de conversão da angiotensina I; AGT: angiotensinogênio; HAS = hipertensão arterial sistêmica.

A Tabela 7 descreve a média dos dados laboratoriais (quando do recrutamento) da população de 82 pacientes.

Tabela 7: Dados laboratoriais (bioquímicos e hematológico) no recrutamento (julho de 1997 a julho de 1998) do subgrupo de 82 pacientes hemodialisados.

| Variável laboratorial | média±DP |
|------------------------------|-----------------|
| Colesterol total (mg/dl) | 193,1 ± 41,9 |
| HDL-colesterol (mg/dl) | 39,5 ± 13,3 |
| Triglicerídeo (mg/dl) | 183,7 ± 90,5 |
| Hematócrito (%) | 28,2% ± 4,8 |

HDL-colesterol: *high density lipoprotein* – lipoproteína de alta densidade.

Gráfico 16: Frequência por gênero dos 82 pacientes hemodialisados com até 1 ano de HD no recrutamento.

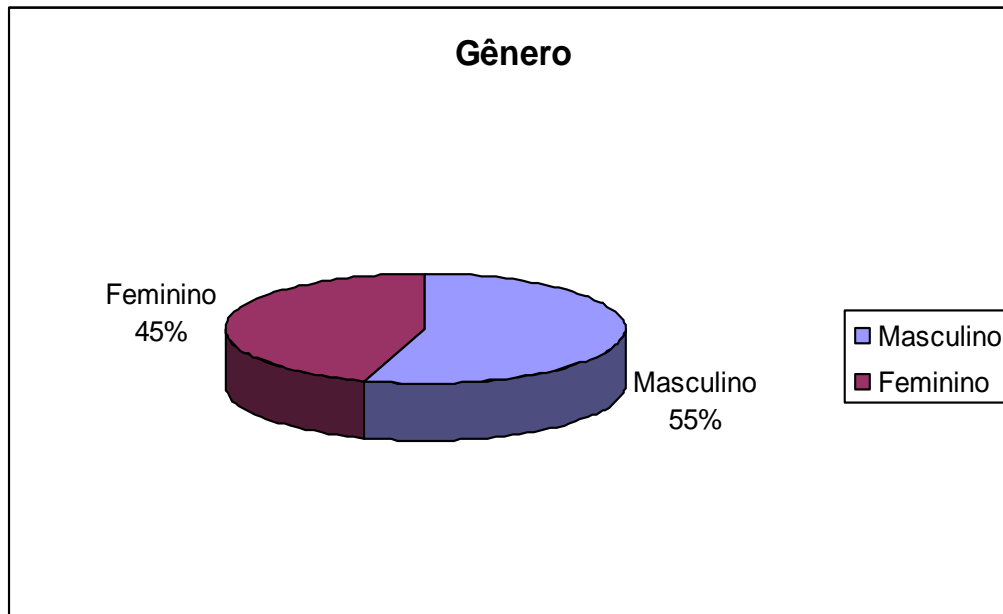


Gráfico 17: Distribuição dos 82 pacientes por faixa etária a partir do início da entrada individual na hemodiálise.

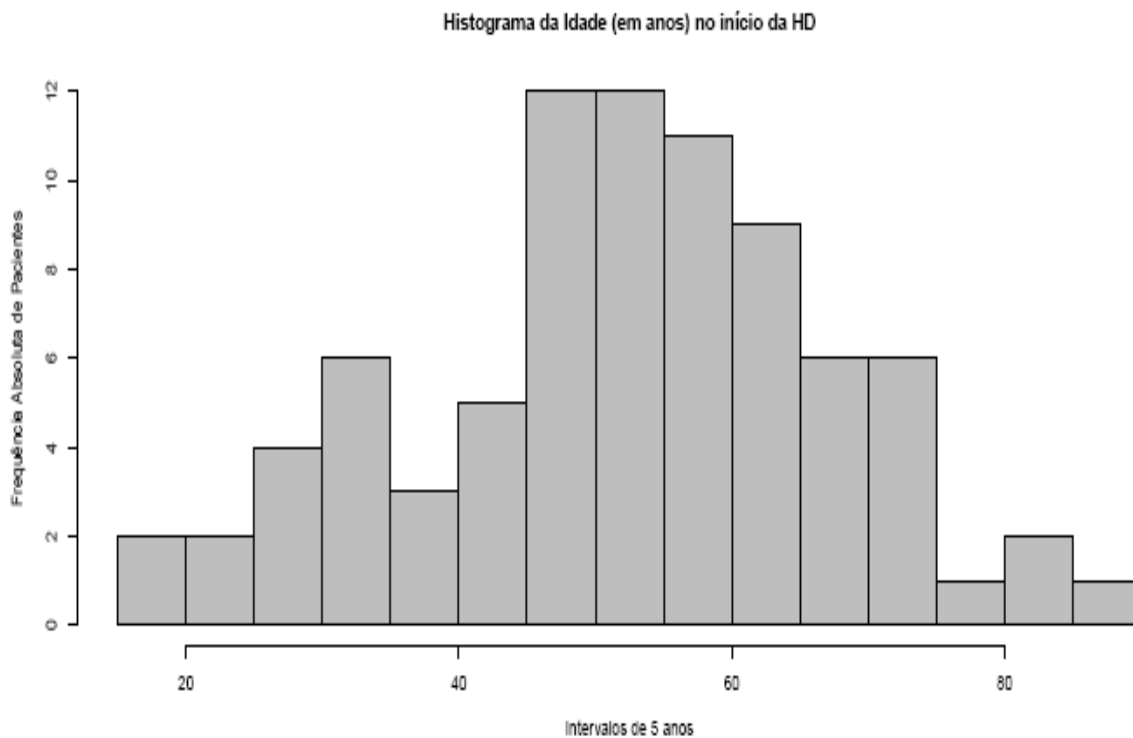


Gráfico 18: Distribuição por genótipo do polimorfismo D/I do gene da ECA entre os 82 pacientes com tempo de HD até 1 ano.

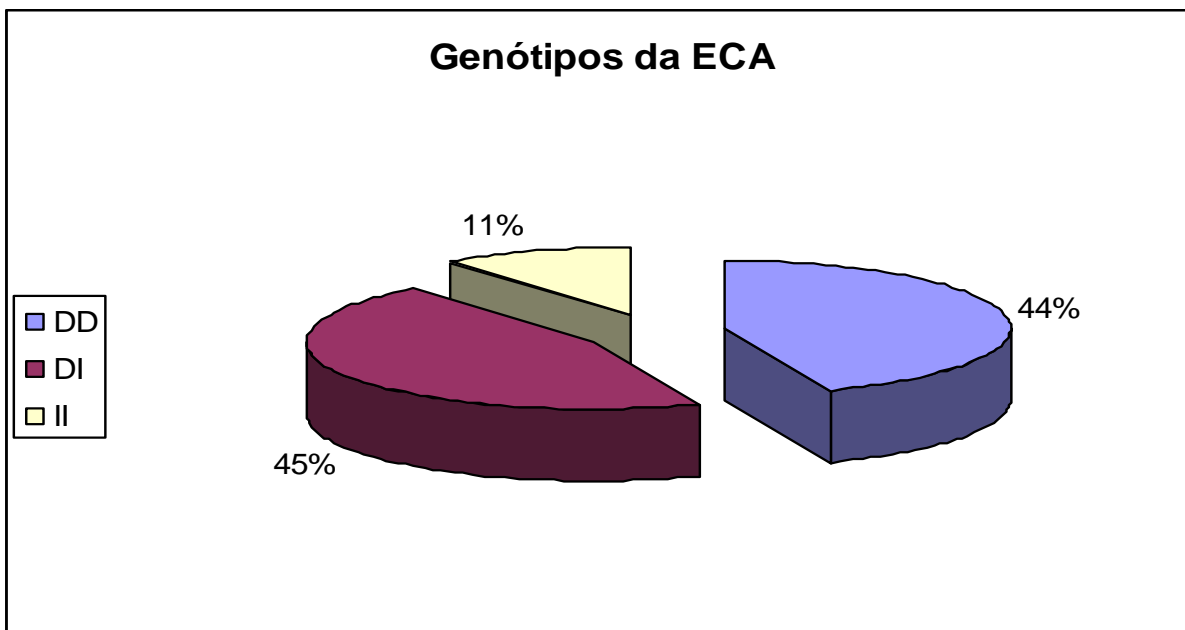
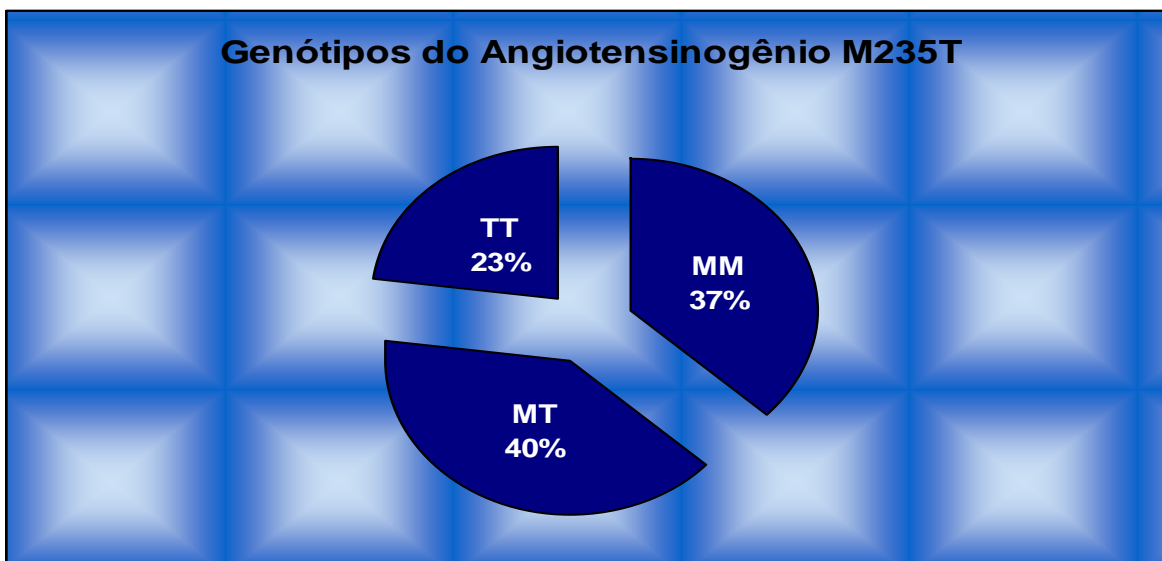


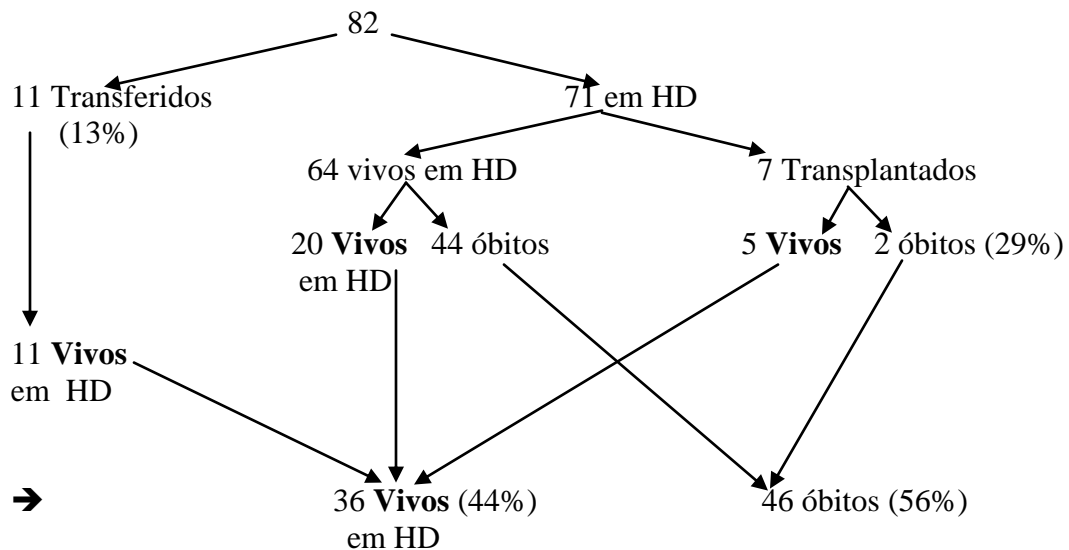
Gráfico 19: Distribuição por genótipo do angiotensinogênio entre os 82 pacientes com tempo de HD até 1 ano.



Essa população de 82 pacientes encontrava-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg tanto para o polimorfismo da ECA quanto para o polimorfismo do angiotensinogênio. O cálculo do equilíbrio de Hardy-Weinberg é demonstrado no apêndice B.

5.4 Seguimento dos 82 pacientes (subgrupo)

FLUXOGRAMA (dos 82 pacientes):

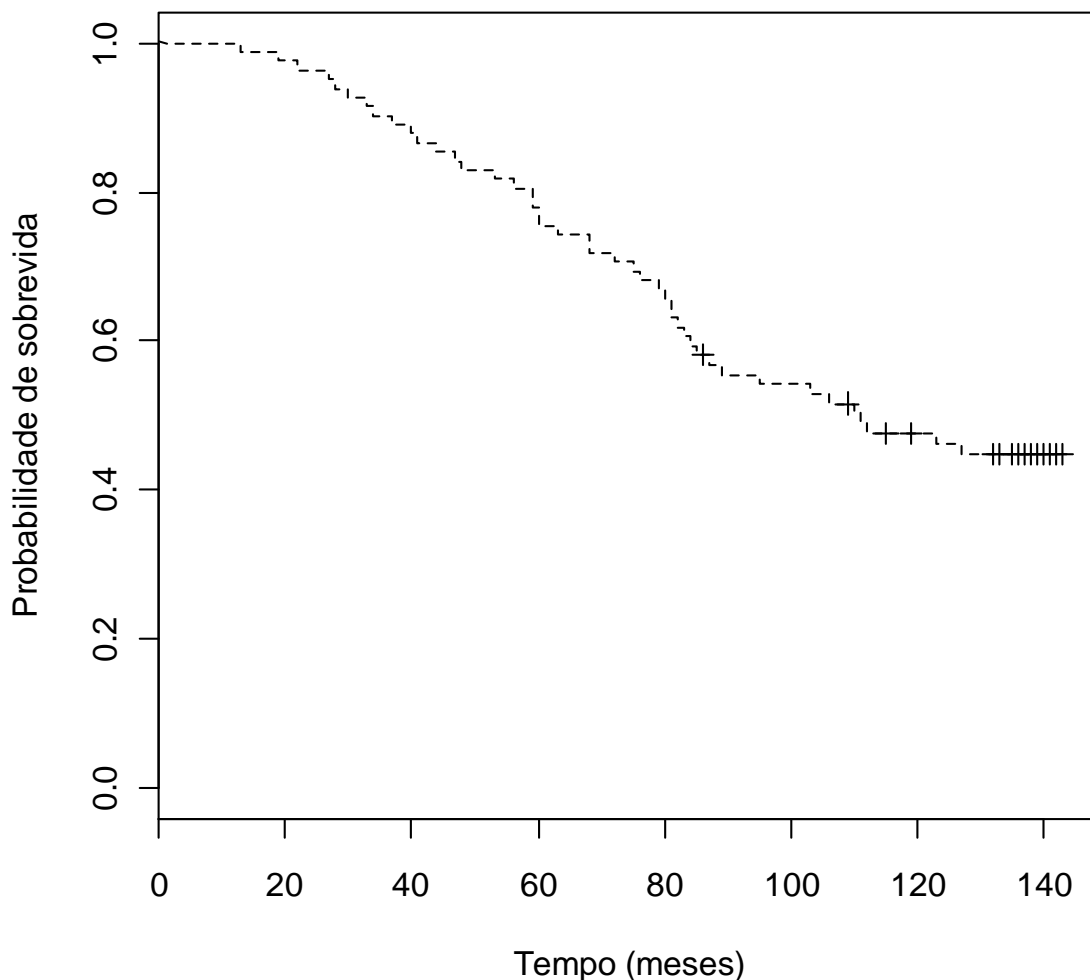


Os 11 pacientes transferidos não apareceram no relacionamento probabilístico dos óbitos e também não apareceram na lista de transplantados. Logo, foram considerados vivos em HD no término do estudo, pois, para estarem vivos, precisavam estar em HD em outros centros.

A taxa bruta de óbito em 11 anos dessa população de 82 pacientes foi de 56%, com sobrevida de 44% em 11 anos e de 74% em 5 anos.

A curva de sobrevida de Kaplan-Meier desses 82 pacientes está representada no gráfico 20.

Gráfico 20: Curva de sobrevida de Kaplan-Meier dos 82 pacientes com tempo de HD até 1 ano, quando do recrutamento.



A tabela 8, a seguir, descreve a estimativa de pacientes em risco desta população.

Tabela 8: Estimativa de pacientes em risco no subgrupo de 82 pacientes.

| Tempo em que ocorreu o óbito (em meses) | Número de indivíduos em risco* | Número de óbitos observados |
|--|---------------------------------------|------------------------------------|
| 13 | 82 | 1 |
| 19 | 81 | 1 |
| 22 | 80 | 1 |
| 27 | 79 | 1 |
| 28 | 78 | 1 |
| 30 | 77 | 1 |
| 33 | 76 | 1 |
| 34 | 75 | 1 |
| 37 | 74 | 1 |
| 40 | 73 | 1 |
| 41 | 72 | 1 |
| 44 | 71 | 1 |
| 47 | 70 | 1 |
| 48 | 69 | 1 |
| 53 | 68 | 1 |
| 56 | 66 | 1 |
| 59 | 65 | 2 |
| 60 | 63 | 2 |
| 63 | 61 | 1 |
| 68 | 60 | 2 |
| 72 | 58 | 1 |
| 75 | 57 | 1 |
| 76 | 56 | 1 |
| 79 | 55 | 1 |
| 80 | 54 | 1 |
| 81 | 53 | 2 |
| 82 | 50 | 1 |
| 83 | 49 | 1 |
| 84 | 48 | 1 |
| 85 | 47 | 1 |
| 87 | 45 | 1 |
| 89 | 44 | 1 |
| 95 | 43 | 1 |
| 103 | 42 | 1 |
| 106 | 41 | 1 |
| 110 | 39 | 1 |
| 111 | 38 | 1 |
| 112 | 37 | 1 |
| 123 | 34 | 1 |
| 127 | 33 | 1 |

* Número de indivíduos em risco: total de indivíduos excluindo óbitos e censuras.

As curvas de Kaplan-Meier para o polimorfismo D/I da ECA (gráfico 21) não mostraram diferenças significativas entre as curvas de sobrevivência. O mesmo acontece em relação ao polimorfismo M235T do angiotensinogênio (gráficos 22 e 23).

Gráfico 21: Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier dos 82 pacientes para o D/I da ECA.

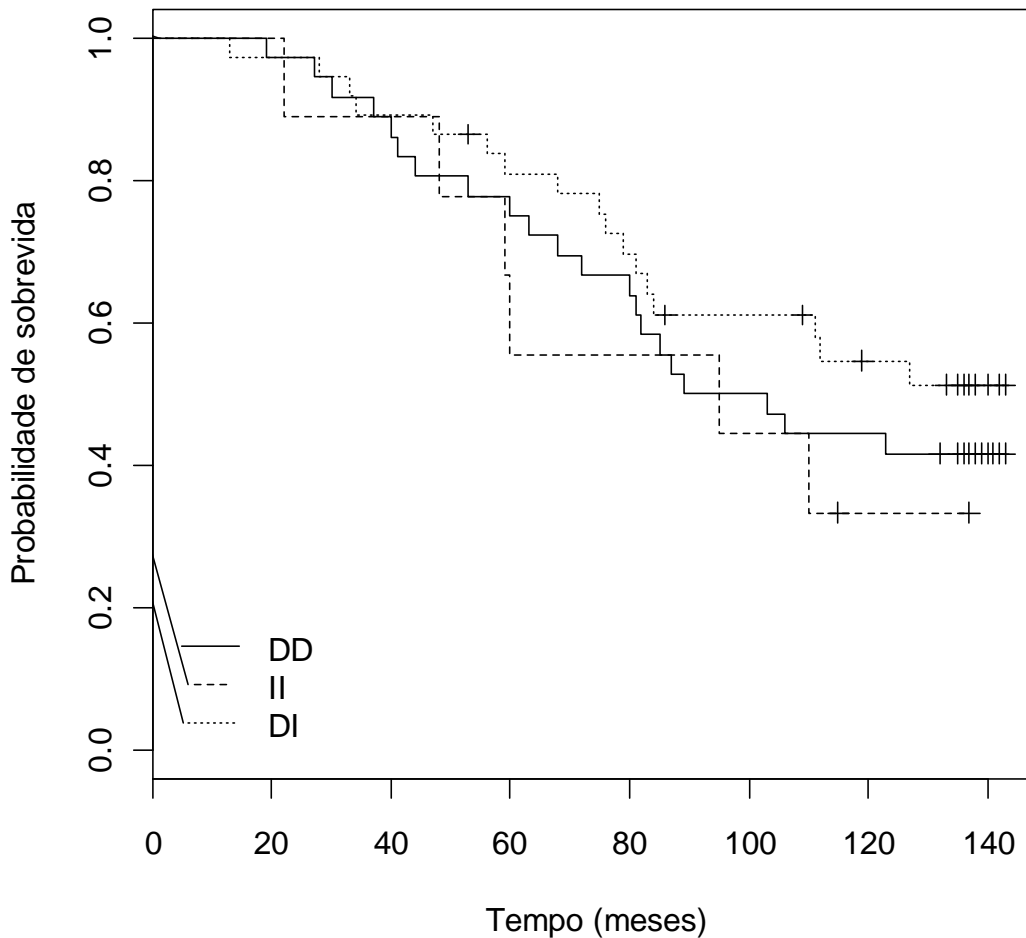


Gráfico 22: Curvas de sobrevidas de Kaplan-Meier dos 82 pacientes para o M235T do angiotensinogênio.

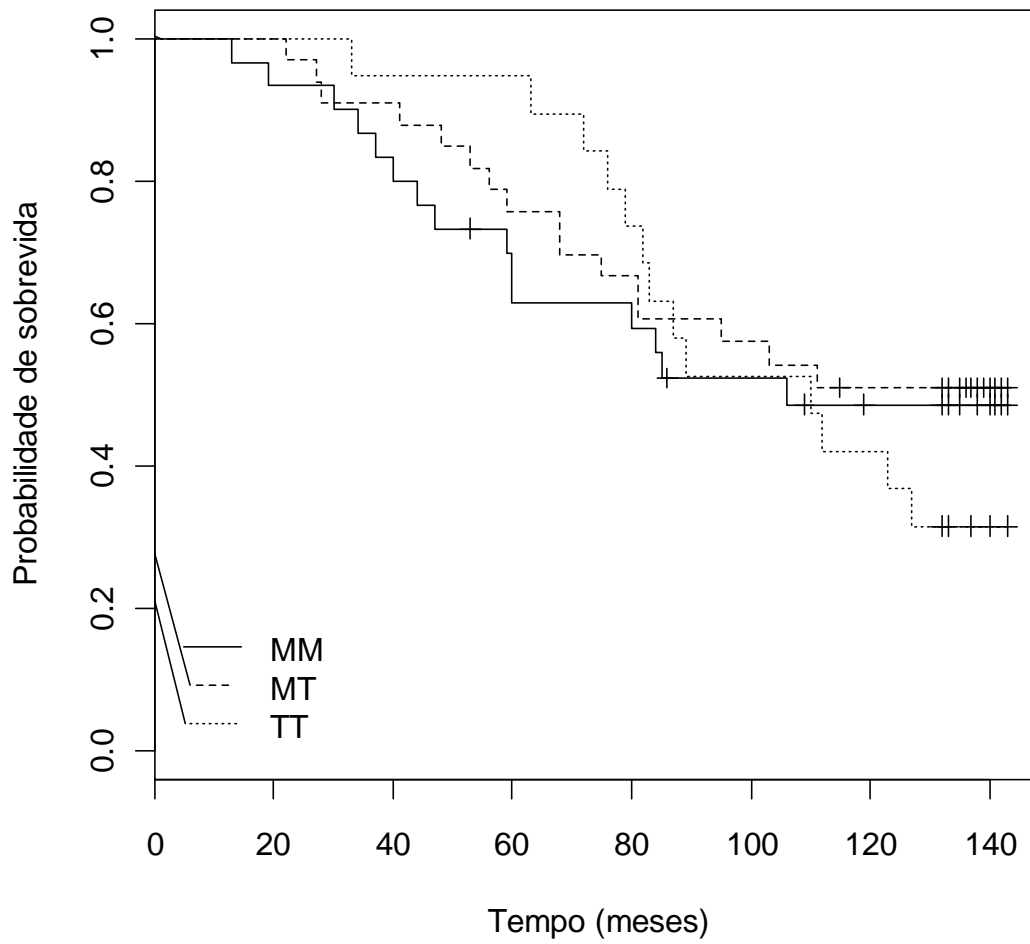
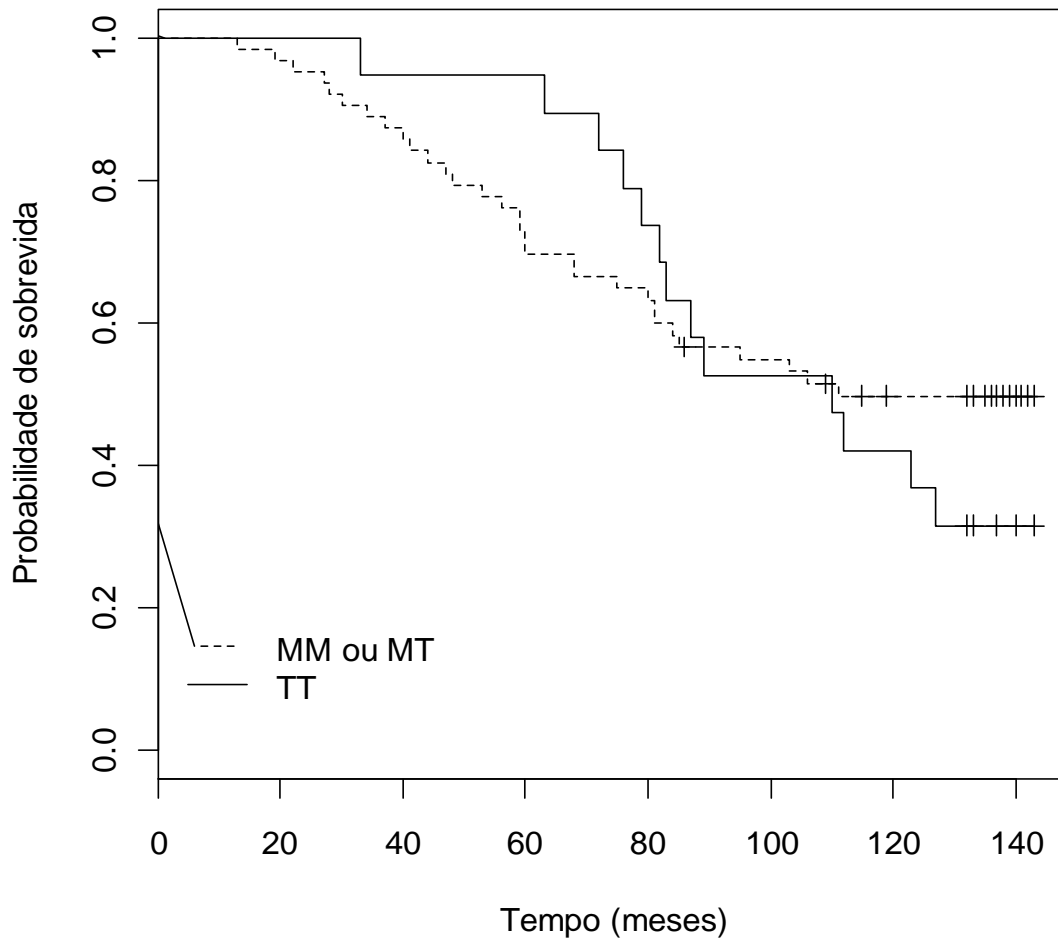


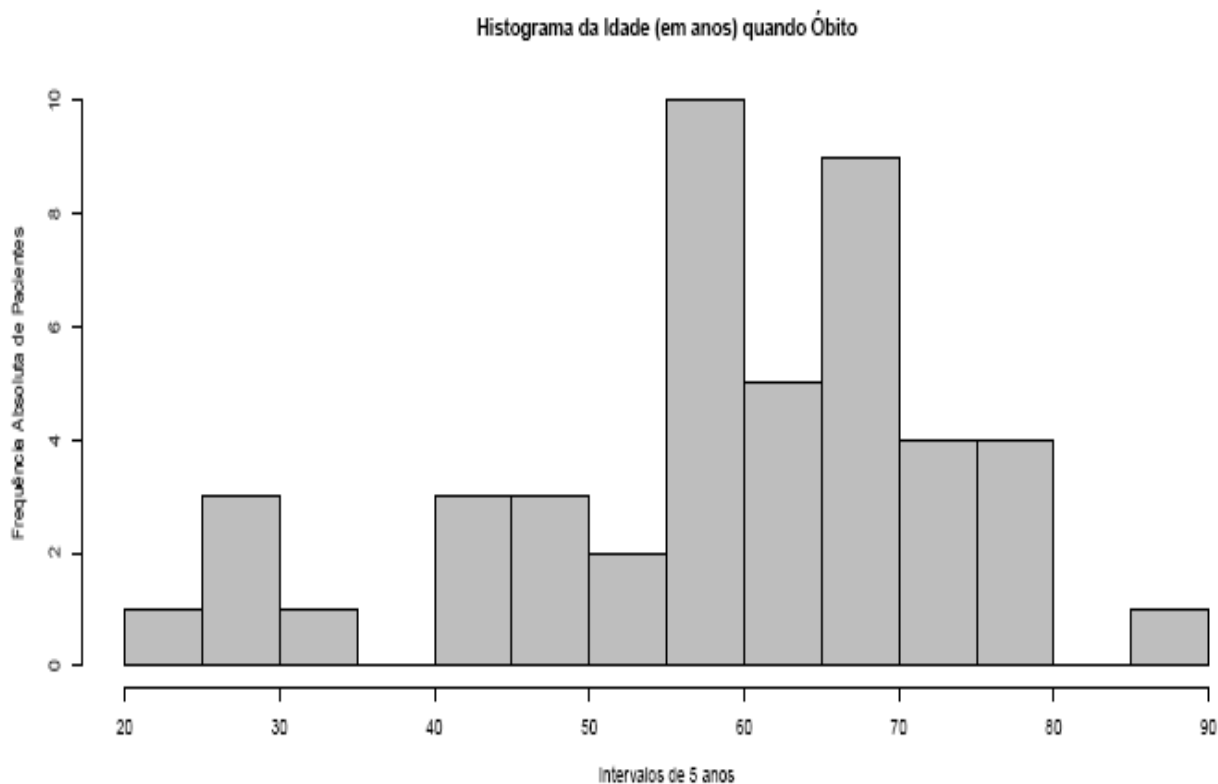
Gráfico 23: Curvas de sobrevidas de Kaplan-Meier dos 82 pacientes para o M235T do angiotensinogênio (comparando o TT com os demais juntos).



O teste Tarone-Ware obteve um p valor de 0,828 e o teste de Peto-Prentice um p valor de 0,913.

A média da idade no óbito foi de 59 anos \pm 15 e a mediana de 60 anos (gráfico 24).

Gráfico 24: Distribuição dos 82 pacientes por faixa etária quando do óbito.



Na análise univariada, não foi observada nenhuma diferença com significância estatística entre as variáveis estudadas quando comparamos os vivos com aqueles que foram a óbito (tabela 9).

Tabela 9: Dados do subgrupo de 82 hemodialisados, de acordo com o desfecho óbito ou não óbito, por variáveis obtidas no início da hemodiálise ou no período de recrutamento (julho de 1988 a julho de 1999).

| Variáveis | Óbitos | Vivos | p valor* |
|---|--------------|---------------|----------|
| n (%) | 46 (100) | 36 (100) | |
| Gênero - n (%): | | | |
| Masculino | 28 (61) | 17 (47) | 0,313 |
| Feminino | 18 (39) | 19 (53) | 0,313 |
| AVE - n (%) | 4 (9) | 2 (6) | 0,909 |
| DIC - n (%) | 15 (33) | 12 (33) | 1 |
| Diabetes melito - n (%) | 10 (22) | 5 (14) | 0,532 |
| Tabagismo - n (%) | 23 (50) | 20 (56) | 0,7817 |
| Genótipos dos polimorfismos - n (%): | | | |
| do gene da ECA - n (%): | | | |
| DD | 21 (46) | 15 (42) | 0,891 |
| II | 6 (13) | 3 (8) | 0,748 |
| DI | 19 (41) | 18 (50) | 0,574 |
| do gene do AGT - n (%): | | | |
| MM | 16 (35) | 14 (39) | 0,879 |
| TT | 13 (28) | 6 (17) | 0,332 |
| MT | 17 (37) | 16 (44) | 0,646 |
| Renda familiar mensal - n (%): | | | |
| < 2 SM | 20 (43) | 14 (39) | 0,847 |
| 2 a 5 SM | 17 (37) | 12 (33) | 0,914 |
| > 5 SM | 8 (17) | 10 (28) | 0,39 |
| IGN | 1 | 0 | |
| Idade no início da HD, em anos - média \pm desvio-padrão | 54 \pm 15 | 51 \pm 16 | 0,373 |
| Tempo de sobrevivência do início da HD até o óbito ou término do estudo, em meses - média \pm desvio-padrão | 67 \pm 29 | 134 \pm 11 | 0 |
| PAS (mmHg) - média \pm desvio-padrão | 152 \pm 16 | 151 \pm 20 | 0,744 |
| IMC (Kg/m ²) - média \pm desvio-padrão | 22 \pm 5 | 23 \pm 6 | 0,687 |
| Triglicerídeos (mg/dl) - média \pm desvio-padrão | 180 \pm 70 | 188 \pm 112 | 0,72 |
| Colesterol total (mg/dl) - média \pm desvio-padrão | 191 \pm 38 | 196 \pm 47 | 0,579 |
| HDL-C (mg/dl) - média \pm desvio-padrão | 39 \pm 14 | 40 \pm 13 | 0,854 |
| Hematócrito (%) - média \pm desvio-padrão | 28 \pm 5 | 29 \pm 5 | 0,6 |

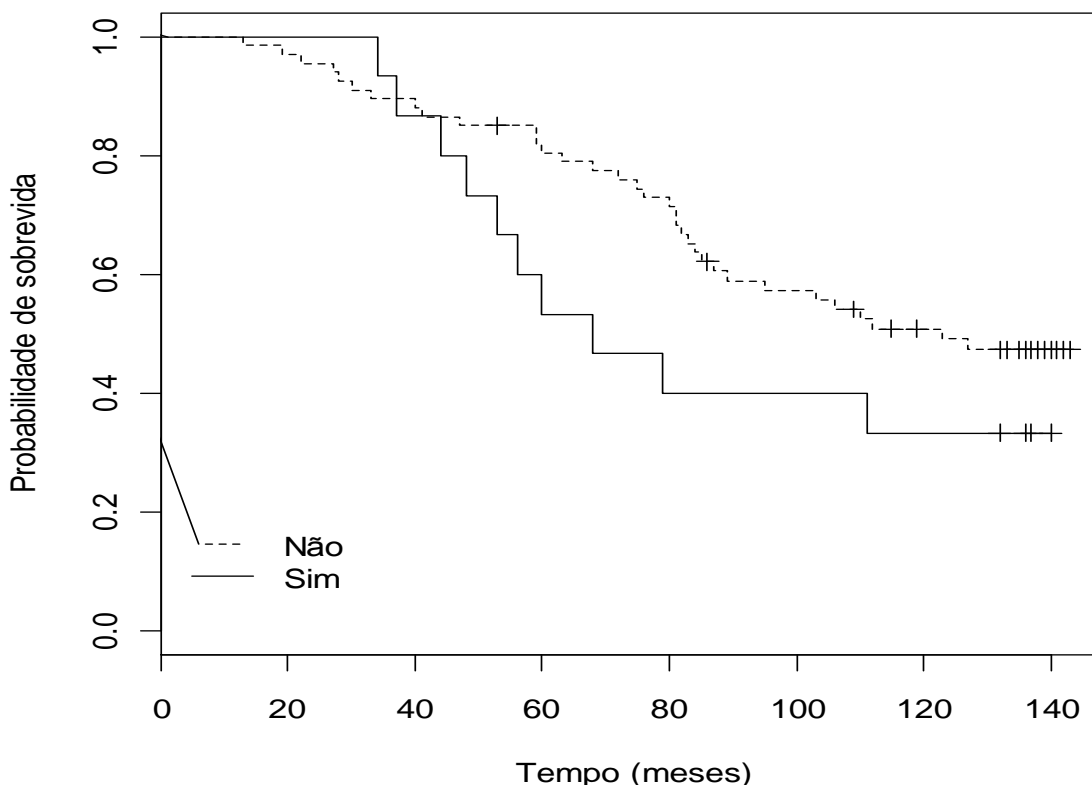
n (%) = número de pacientes e percentuais do total; AVE = diagnóstico de acidente vascular encefálico detectado no recrutamento ou na história progressa; DIC = diagnóstico de doença isquêmica coronariana detectada no recrutamento ou na história progressa; ECA: enzima de conversão da angiotensina I; AGT: angiotensinogênio; SM = salário mínimo federal no recrutamento; IGN = informação ignorado; HD = hemodiálise; PAS = pressão arterial sistólica; IMC = índice de massa corporal; HDL-C = colesterol da lipoproteína de alta densidade – *high density lipoprotein*.

* Para as variáveis categóricas, o teste utilizado foi o Qui-Quadrado; para as variáveis quantitativas, o teste utilizado foi o teste T de Student não pareado.

Embora sem significância estatística, é interessante mencionar que, dos pacientes que foram a óbito, 22% tinham diabetes melito e dos pacientes vivos, apenas 14% tinham essa doença (tabela 9).

A seguir (gráfico 25), as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier entre os pacientes com e sem diabetes melito, da nossa população de 82 pacientes.

Gráfico 25: Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier entre os pacientes com e sem diabetes melito do subgrupo de 82 pacientes.



Em relação às curvas do gráfico 25, o teste de Tarone-Ware encontrou um p valor de 0,131 e o teste de Peto-Prentice, um p valor de 0,118.

As tabelas univariadas a seguir descrevem os dados da população de 82 hemodialisados em relação ao SEXO MASCULINO (tabela 10) e ao SEXO FEMININO (tabela 11), de acordo com o desfecho óbito ou não óbito. É interessante observar que não há nenhuma variável com diferença estatisticamente significativa em relação ao gênero tanto masculino quanto feminino.

Tabela 10: Dados do subgrupo de 82 hemodialisados do SEXO MASCULINO, de acordo com o desfecho óbito ou não óbito, por variáveis obtidas no início da hemodiálise ou no período de recrutamento (julho de 1988 a julho de 1999).

| Variáveis | Óbitos | Vivos | p valor* |
|---|----------|-----------|----------|
| n (%) | 28 (100) | 17 (100) | |
| AVE - n (%) | 3 (11) | 0 (0) | 0,435 |
| DIC - n (%) | 7 (25) | 5 (29) | 1 |
| Diabetes melito - n (%) | 5 (18) | 2 (12) | 0,9025 |
| Tabagismo - n (%) | 17 (61) | 11 (65) | 1 |
| Genótipos dos polimorfismos - n (%): | | | |
| do gene da ECA - n (%): | | | |
| DD | 14 (50) | 5 (29) | 0,2963 |
| II | 2 (7) | 2 (12) | 1 |
| DI | 12 (43) | 10 (59) | 0,4646 |
| do gene do AGT - n (%): | | | |
| MM | 11 (39) | 8 (47) | 0,841 |
| TT | 6 (21) | 4 (24) | 1 |
| MT | 11 (39) | 5 (29) | 0,7266 |
| Renda familiar mensal - n (%) : | | | |
| < 2 SM | 10 (36) | 5 (29) | 0,9134 |
| 2 a 5 SM | 11 (39) | 6 (35) | 1 |
| > 5 SM | 7 (25) | 6 (35) | 0,6895 |
| Idade no início da HD, em anos – média ± desvio-padrão | 55 ± 14 | 56 ± 14 | 0,8629 |
| Tempo de sobrevivência do início da HD até o óbito ou término do estudo, em meses - média ± desvio-padrão | 63 ± 30 | 131 ± 15 | 0 |
| PAS (mmHg) - média ± desvio-padrão | 154 ± 13 | 151 ± 21 | 0,6395 |
| IMC (Kg/m ²) - média ± desvio-padrão | 23 ± 5 | 23 ± 6 | 0,7663 |
| Triglicérides (mg/dl) - média ± desvio-padrão | 190 ± 79 | 193 ± 132 | 0,9386 |
| Colesterol total (mg/dl) - média ± desvio-padrão | 188 ± 39 | 182 ± 34 | 0,6255 |
| HDL-C (mg/dl) - média ± desvio-padrão | 38 ± 16 | 37 ± 11 | 0,7238 |
| Hematócrito (%) - média ± desvio-padrão | 28 ± 5 | 29 ± 5 | 0,328 |

n (%) = número de pacientes e percentuais do total; AVE = diagnóstico de acidente vascular encefálico detectado no recrutamento ou na história pregressa; DIC = diagnóstico de doença isquêmica coronariana detectada no recrutamento ou na história pregressa; ECA: enzima de conversão da angiotensina I; AGT: angiotensinogênio; SM = salário mínimo federal no recrutamento; HD = hemodiálise; PAS = pressão arterial sistólica; IMC = índice de massa corporal; HDL-C = colesterol da lipoproteína de alta densidade – *high density lipoprotein*.

* Para as variáveis categóricas, o teste utilizado foi o Qui-Quadrado; para as variáveis quantitativas, o teste utilizado foi o teste T de Student não pareado.

Tabela 11: Dados do subgrupo de 82 hemodialisados do SEXO FEMININO, de acordo com o desfecho óbito ou não óbito, por variáveis obtidas no início da hemodiálise ou no período de recrutamento (julho de 1988 a julho de 1999).

| Variáveis | Óbitos | Vivos | p valor* |
|--|----------|----------|----------|
| n (%) | 18 (100) | 19 (100) | |
| AVE - n (%) | 1 (6) | 2 (11) | 1 |
| DIC - n (%) | 8 (45) | 7 (37) | 0,892 |
| Diabetes melito - n (%) | 5 (28) | 3 (16) | 0,627 |
| Tabagismo - n (%) | 6 (33) | 9 (47) | 0,5932 |
| Genótipos dos polimorfismos - n (%): | | | |
| do gene da ECA - n (%): | | | |
| DD | 7 (39) | 10 (53) | 0,6112 |
| II | 4 (22) | 1 (5) | 0,3044 |
| DI | 7 (39) | 8 (42) | 1 |
| do gene do AGT - n (%): | | | |
| MM | 5 (28) | 6 (32) | 1 |
| TT | 7 (39) | 2 (11) | 0,1038 |
| MT | 6 (33) | 11 (58) | 0,2426 |
| Renda familiar mensal - n (%): | | | |
| < 2 SM | 10 (56) | 9 (47) | 0,8658 |
| 2 a 5 SM | 6 (33) | 6 (32) | 1 |
| > 5 SM | 1 (6) | 4 (21) | 0,3697 |
| IGN | 1 | 0 | |
| Idade no início da HD, em anos – média ± desvio-padrão | 52 ± 16 | 46 ± 16 | 0,3074 |
| Tempo de sobrevida do início da HD até o óbito ou término do estudo, em meses- média ± desvio-padrão | 74 ± 27 | 138 ± 4 | 0 |
| PAS (mmHg) - média ± desvio-padrão | 149 ± 20 | 150 ± 19 | 0,8418 |
| IMC (Kg/m ²) - média ± desvio-padrão | 21 ± 5 | 22 ± 7 | 0,6557 |
| Triglicerídeos (mg/dl) - média ± desvio-padrão | 166 ± 51 | 184 ± 95 | 0,4646 |
| Colesterol total (mg/dl) - média ± desvio-padrão | 195 ± 38 | 208 ± 54 | 0,395 |
| HDL-C (mg/dl) - média ± desvio-padrão | 41 ± 12 | 42 ± 14 | 0,6869 |
| Hematócrito (%) - média ± desvio-padrão | 29 ± 6 | 28 ± 5 | 0,792 |

n (%) = número de pacientes e percentuais do total; AVE = diagnóstico de acidente vascular encefálico detectado no recrutamento ou na história progressa; DIC = diagnóstico de doença isquêmica coronariana detectada no recrutamento ou na história progressa; ECA: enzima de conversão da angiotensina I; AGT: angiotensinogênio; SM = salário mínimo federal no recrutamento; IGN = informação ignorado; HD = hemodiálise; PAS = pressão arterial sistólica; IMC = índice de massa corporal; HDL-C = colesterol da lipoproteína de alta densidade – *high density lipoprotein*.

* Para as variáveis categóricas, o teste utilizado foi o Qui-Quadrado; para as variáveis quantitativas, o teste utilizado foi o teste T de Student não pareado.

Do total de todos os óbitos (46), 61% eram do sexo masculino (tabela 9). Do total dos pacientes do sexo masculino (45), 62% foram a óbito. Do total de todos os óbitos (46), 39% eram do sexo feminino (tabela 9). Do total dos pacientes do sexo feminino (37), 49% foram a óbito.

A frequência das 46 causas de óbitos neste subgrupo, por classificação de doenças, em ordem decrescente (antes da reclassificação) é descrita abaixo:

- 1) Doenças do aparelho circulatório: 19.
- 2) Doenças do aparelho renal: 10.
- 3) Diabetes melito: 7.
- 4) Causas mal definidas: 4.
- 5) Doenças infecciosas: 3.
- 6) Distúrbios metabólicos: 1.
- 7) Neoplasias: 1.
- 8) Acidente de carro (morte violenta): 1.

A principal causa foram as doenças do aparelho circulatório, com 41%. Das doenças do aparelho circulatório, a principal causa foi a doença aterotrombótica vascular (doença isquêmica cardíaca + acidente vascular encefálico), com 37%.

A frequência das 46 causas de óbitos, por classificação de doenças, em ordem decrescente (após a reclassificação dos óbitos por insuficiência renal crônica) foi a seguinte:

- 1) Doenças do aparelho circulatório: 19 (41%).
- 2) Doenças infecciosas: 7 (15%).
- 3) Diabetes melito: 7 (15%).
- 4) Doenças do aparelho renal: 4 (8,7%).
- 5) Causas mal definidas: 4 (8,7%).
- 6) Distúrbios metabólicos e acidose: 2 (4,3%).
- 7) Neoplasias: 1 (2,2%)
- 8) Acidente de carro (morte violenta): 1 (2,2%).
- 9) Doenças do aparelho respiratório: 1 (2,2%).

As doenças do aparelho circulatório (41%) continuaram como a principal causa de óbito, seguidas pelas doenças infecciosas (15%), juntamente com a diabetes melito (15%).

A doença aterotrombótica vascular (37%) continuou sendo a principal causa das doenças do aparelho circulatório, com o mesmo percentual, mesmo após a reclassificação.

A frequência das 46 causas de óbitos, **entre os gêneros**, por classificação de doenças, em ordem decrescente (após a reclassificação dos óbitos por insuficiência renal crônica), foi a seguinte:

| | Sexo Masculino | Sexo Feminino |
|--|-----------------------|----------------------|
| Doenças do aparelho circulatório | 12 | 7 |
| Doenças infecciosas | 5 | 2 |
| Diabetes melito | 4 | 3 |
| Doenças do aparelho renal | 2 | 2 |
| Causas mal definidas | 2 | 2 |
| Distúrbios metabólicos não especificados | 1 | |
| Acidose | 1 | |
| Acidente de carro | 1 | |
| Neoplasia maligna de ovário | | 1 |
| Insuficiência respiratória aguda | | 1 |
| TOTAL: | 28 (61%) | 18 (39%) |

As doenças do aparelho circulatório continuaram sendo as mais prevalentes em ambos os sexos, principalmente no sexo masculino. A segunda causa mais prevalente foram as doenças infecciosas para o sexo masculino e o diabetes melito para o feminino.

A frequência das 46 causas de óbitos, **entre duas categorias de faixas etárias**, por classificação de doenças, em ordem decrescente (após a reclassificação dos óbitos por insuficiência renal crônica) foi a seguinte:

| | < 60 anos (n: 29) | ≥ 60 anos (n: 17) |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Doenças do aparelho circulatório | 10 (34%) | 9 (53%) |
| Doenças infecciosas | 5 (17%) | 2 (12%) |
| Diabetes melito | 4 (14%) | 3 (18%) |
| Doenças do aparelho renal | 4 (14%) | |
| Causas mal definidas | 2 (7%) | 2 (12%) |
| Distúrbio metabólico não especificado | | 1 (6%) |
| Neoplasia maligna de ovário | 1 (3,4%) | |
| Acidose | 1 (3,4%) | |
| Insuficiência respiratória aguda | 1 (3,4%) | |
| Acidente de automóvel | 1 (3,4%) | |
| TOTAL: | 29 (63%) | 17 (37%) |

Na faixa etária igual ou maior que 60 anos, tínhamos um total de 26 pacientes. Deles, 17 pacientes foram a óbito (65%) e 9 pacientes (35%) permaneceram vivos ao término do estudo. Dos 17 que foram a óbito, 12 (71%) o fizeram nos primeiros cinco anos de HD.

Em relação à faixa etária, também as doenças do aparelho circulatório foram as mais prevalentes, principalmente na população mais idosa. A segunda causa mais prevalente foram as doenças infecciosas para a faixa etária inferior a 60 anos e o diabetes melito para a faixa etária mais idosa.

A análise de regressão logística dessa população de 82 pacientes, utilizando como variável dependente óbito por qualquer causa, não encontrou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as variáveis estudadas. Porém encontrou, em relação ao genótipo TT do angiotensinogênio, um p valor de 0,0844, sinalizando para uma tendência de significância com uma razão de chances de 3,931 (IC 95%: 0,128 a 1,231) para essa mesma variável.

6 DISCUSSÃO

Quando comparamos a população total de 473 pacientes com o subgrupo de 82 pacientes (grupo com até 1 ano de HD no recrutamento), verificamos semelhanças entre essas duas populações nos seguintes resultados finais:

- 1) Taxa de óbito bruta em 11 anos: 52% para a população total e 56% no subgrupo;
- 2) Sobrevida em 11 anos: 48% na total e 44% no subgrupo;
- 3) Prevalência dos óbitos por doenças do aparelho circulatório: 34% na população total e 41% no subgrupo;

4) Entre os óbitos por doença do aparelho circulatório a doença aterotrombótica vascular foi a mais prevalente: 48% na população total e 37% no subgrupo;

5) Após a reclassificação dos óbitos por insuficiência renal crônica (IRC), a segunda maior causa de morte foram as doenças infecciosas: 15% tanto para a população total quanto para o subgrupo;

6) A diferença entre as médias do tempo de sobrevivência (início da HD até o evento) entre os vivos e os que foram ao óbito é exatamente igual: 67 meses tanto para a população total quanto para o subgrupo;

7) A média de idade quando do óbito foi de 57 anos na população total e de 59 anos para o subgrupo;

8) As duas populações (total e subgrupo) encontravam-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg para o polimorfismo I/D da ECA;

9) Em relação ao genótipo TT do AGT, a percentagem de óbitos foi maior do que entre os vivos nas duas populações;

10) A prevalência de pacientes diabéticos foi maior entre os óbitos do que entre os vivos nas duas populações, porém, com significância estatística apenas na população total;

11) A prevalência de óbitos foi maior entre a categoria com renda familiar mensal menor que 2 salários mínimos e isso se inverte na categoria com mais de 5 salários mínimos, para a qual a percentagem de vivos é maior (fator protetor). Esse fato ocorreu nas duas populações (total e subgrupo), embora com significância estatística apenas na categoria acima de 5 salários mínimos da população total.

Também verificamos semelhanças entre essas duas populações (total e subgrupo) quando do recrutamento nas seguintes variáveis preditoras (explicativas): média do índice de massa corporal (IMC); média da pressão arterial sistólica (PAS) pré-HD; percentual das categorias de renda familiar mensal; percentagem de tabagismo ou ex-tabagismo; percentagem de história prévia de acidente vascular encefálico (AVE) e de hipertensão arterial sistêmica.

Na comparação entre essas duas populações (total e subgrupo), encontramos as seguintes diferenças em relação a algumas variáveis preditoras e a alguns resultados finais:

1) A média de idade no início da HD foi de 46 anos na população total e de 53 anos na subpopulação;

2) A média do tempo de sobrevivência em HD é de 144 meses na total e de 97 meses no subgrupo;

3) A percentagem dos genótipos da ECA e do AGT e suas combinações eram diferentes. Contudo, a prevalência desses genótipos em relação à ECA seguiam a mesma ordem decrescente nas duas populações, ou seja, DI era o mais prevalente, seguido de DD, e II era o menos prevalente, assim como MT foi o mais prevalente nas duas populações (tabelas 1 e 6).

4) Embora o sexo masculino fosse o mais prevalente no recrutamento dessas duas populações, no subgrupo de 82 pacientes essa diferença foi mais marcante (55%).

5) As comorbidades diabetes melito e a história de doença isquêmica cardíaca no recrutamento tiveram percentuais diferentes nessas duas populações (tabelas 1 e 6).

6) A população total encontrava-se em desequilíbrio de Hardy-Weinberg para o polimorfismo M235T do AGT; no subgrupo havia equilíbrio.

7) Em relação ao gênero, para o sexo masculino obtivemos, na população total, diferenças estaticamente significativas entre óbitos e vivos para as variáveis idade no início da HD e para os níveis do colesterol total sanguíneo; essas significâncias estatísticas não

ocorreram no subgrupo. No sexo feminino, obtivemos, na população total, diferenças estaticamente significativas entre óbitos e vivos para as variáveis renda familiar menor que 2 salários mínimos e idade no início da HD; essas significâncias estatísticas não ocorreram no subgrupo. Provavelmente essas diferenças decorreram do menor número de pacientes no subgrupo. É interessante notar que o número de pacientes do sexo feminino que foram a óbito foi maior no grupo com menor renda familiar mensal, e esse fato ocorreu nas duas populações.

Em relação às variáveis laboratoriais bioquímicas e hematológica quando do recrutamento, elas foram bem semelhantes entre as duas populações, com exceção da média dos níveis do colesterol total no sangue, que foi maior no subgrupo de 82 pacientes.

Discutiremos a seguir nossos resultados com os existentes na literatura.

O sexo masculino foi o mais prevalente (50,1% na população total e 55% no subgrupo). Esses dados também estão de acordo com o censo de 2008 da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), no qual se identificou o sexo masculino como o mais prevalente (57%) na população com doença renal crônica terminal (DRCT).¹ Um estudo na Bahia encontrou 56,6% de prevalência para o sexo masculino.⁹⁷ Um estudo transversal realizado em seis clínicas de HD do ERJ encontrou prevalência semelhante para o sexo masculino (56%).⁹⁸

A média de idade da nossa população foi de 46 anos na população total e de 53 anos no subgrupo (a mediana do subgrupo também foi de 53 anos). Essa média do subgrupo é semelhante à encontrada no estudo do ERJ,⁹⁸ que foi de 54 anos, semelhante também a outro estudo transversal de um único centro de diálise do ERJ, onde a média de idade encontrada foi de 52 anos,⁹⁹ e inferior ao estudo realizado na Bahia,⁹⁷ que foi de 49 anos. No censo de 2010 da SBN, 30,7% apresentavam idade maior ou igual a 65 anos.⁴ É possível que a menor média de idade encontrada na população total decorra ou de viés de sobrevivência. E a entrada em HD de mais pacientes idosos nos últimos anos aumentaria a média de idade do subgrupo. Pois, o subgrupo comparativamente a população total entrou mais recentemente em HD.

A prevalência de hipertensão arterial (82% no total e 84% no subgrupo) no nosso estudo foi superior ao estudo realizado na Bahia (71%),⁹⁷ ao estudo das seis clínicas de HD (61%) do ERJ⁹⁸ e também à encontrada no estudo unicêntrico do ERJ (55%).⁹⁹

A prevalência de diabetes melito (15% no total e 18% no subgrupo) foi bem inferior à prevalência obtida no censo de 2010 da SBN, que foi de 28%,⁴ e também inferior ao estudo da Bahia (21%)⁹⁷ e ao estudo unicêntrico do ERJ (20%),⁹⁹ mas próxima do estudo das seis clínicas de HD do ERJ (17%).⁹⁸

A taxa de sobrevida global em 11 anos encontrada neste trabalho foi de 48% para a população total e de 44% para o subgrupo, sendo de 74% em 5 anos para esse último. Esta taxa é maior do que de estudos com grandes séries de pacientes, como a encontrada nos países da Associação Europeia de Diálise e Transplante, que mostram uma taxa de sobrevida de 50% em 5 anos.¹⁰⁰ É também superior à encontrada nos Estados Unidos, onde a taxa de sobrevivência em 5 anos é de apenas 36%.¹⁰¹ Nossos resultados de sobrevida foram também superiores aos encontrados em hemodialisados diabéticos no Japão (28% em 10 anos).¹⁰² Essas diferenças de sobrevida podem ser explicadas pela população mais jovem (média de 46 anos na população total e de 53 anos na do subgrupo) e pela menor prevalência de diabetes na população abrangida pelo nosso estudo.

Em relação aos dados demográficos dos pacientes deste nosso estudo, vale comentar que tanto a média de 46 quanto a de 53 anos de idade representa um dado social

significativo, pois ela atinge uma população em plena idade economicamente ativa. Ainda em relação à faixa etária, a média de idade dos pacientes que foram a óbito no nosso estudo foi de 57 anos na população total e de 59 anos no subgrupo. No censo da SBN de 2008, 59% dos indivíduos que foram a óbito tinham mais de 60 anos.¹

A expectativa de vida da população geral brasileira alcançou 73,48 anos (73 anos, 5 meses e 24 dias) em 2010, sendo 77,32 anos para o sexo feminino e 69,73 anos para o sexo masculino, segundo a pesquisa Tábuas Completas de Mortalidade, divulgada em 1º de dezembro de 2011, pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).¹⁰³ A esperança de vida (em anos) da população geral do Brasil em 2009, segundo o IBGE,¹⁰³ aos 60 anos de idade, para ambos os sexos, foi de: + 21,27 anos: para homens, + 19,55 anos e para mulheres, + 22,83 anos. Logo, apesar de termos tido uma boa taxa de sobrevida na coorte do nosso estudo, podemos inferir que a sobrevida dela continua menor do que a da população geral brasileira da mesma idade.

Segundo dados de 2009 do United States Renal Data System (USRDS), independentemente da faixa etária, a expectativa de vida restante de um paciente ao iniciar terapia renal substitutiva por meio de diálise é de cerca de ¼ daquela da população geral americana com a mesma idade. Por exemplo, indivíduos na faixa etária de 25 a 29 anos de idade têm a expectativa de ainda viver aproximadamente 52 anos, enquanto pacientes que iniciam diálise nessa mesma faixa etária têm uma expectativa de vida restante de cerca de 13 anos. Já aqueles que iniciam diálise entre 65 e 69 anos têm uma expectativa de vida restante de aproximadamente 4 anos, enquanto a expectativa de vida restante da população geral americana para essa faixa etária é de cerca de 17 anos.²

Dos pacientes do subgrupo que, quando do recrutamento, estavam com idade de 60 anos ou mais e que foram a óbito, 71% deles morreram nos primeiros cinco anos de HD. A nossa taxa global de sobrevida do subgrupo em cinco anos (74%) foi similar ao que tem sido publicado pelo grupo de Tassin, na França, com HD lenta prolongada, que encontrou 73% de sobrevida em cinco anos.¹⁰⁴ Outro estudo brasileiro abrangendo uma coorte de 3.082 pacientes incidentes em HD distribuídas por sete estados brasileiros encontrou uma sobrevida em 5 anos de 58,2%.¹⁰⁵ Um estudo nacional de sobrevida em hemodiálise crônica de uma coorte de 1.009 pacientes provenientes de três unidades de diálise de Santa Maria, no Rio Grande do Sul, em 25 anos, obteve uma taxa global de sobrevida em cinco anos de 64% e de 41% em 10 anos.¹⁰⁶

Quanto ao sexo, em relação ao subgrupo a nossa pesquisa mostrou uma maior letalidade nos pacientes masculinos comparativamente aos femininos, embora sem significância estatística (tabela 9). Esse resultado é semelhante ao encontrado no estudo da coorte de sete estados brasileiros.¹⁰⁵ Contudo, a letalidade entre os sexos foi semelhante na população total do nosso estudo (tabela 3).

No nosso estudo, os pacientes diabéticos tiveram uma letalidade superior aos não diabéticos nas duas populações, e com significância estatística na população total. A menor sobrevida nos diabéticos em HD também tem sido encontrado em outros estudos.^{106,107}

O índice de massa corporal não foi associado à letalidade no nosso estudo. Resultado semelhante foi obtido por De Matos e colaboradores,¹⁰⁵ porém esse achado difere do publicado por Kalantar-Zadch e colaboradores.¹⁰⁸

Em uma metanálise realizada por Mailloux e Henrich,¹⁰⁹ esses autores relatam que o tempo de sobrevida de pacientes em hemodiálise depende de alguns fatores, como sexo, idade, índice de adequação da diálise (Kt/V), hemoglobina, albumina, cálcio e paratormônio. Algumas dessas variáveis não foram avaliadas no nosso estudo.

O quadro de anemia dos pacientes que iniciam o tratamento dialítico também tem sido relatado¹¹⁰ como fator de risco de grande importância. A anemia tem sido analisada pelos níveis de hemoglobina. No nosso estudo, não tínhamos o dado acerca do nível de hemoglobina, e a variável hematócrito, que parece não ser a melhor variável para análise da anemia desses pacientes, não se mostrou significativa, no nosso estudo, em relação a letalidade. Nós sabemos que a anemia é uma complicação frequente e precoce da DRC. Esse problema costuma ser mais intenso em pacientes dialíticos, como mostram os resultados do estudo: Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS),¹¹¹ nos quais a maioria dos pacientes estava, no início da diálise, com valores de hemoglobina abaixo dos recomendados pelas diretrizes internacionais de manejo da anemia.^{111,112} A anemia contribui para alterações cardiovasculares em pacientes com DRC, promovendo, principalmente, hipertrofia ventricular esquerda.¹¹³⁻¹¹⁵ Uma solução para esse problema consiste na administração de eritropoietina.¹¹⁶ Como não tínhamos registro desse dado (administração de eritropoietina) para a totalidade de nossos pacientes, essa variável não foi considerada em nossa pesquisa. É possível que esse fato explique o motivo de não termos encontrado significância para o hematócrito.

Os achados deste nosso estudo mostraram que a maioria das mortes foi devida a doenças do aparelho circulatório, 34% na população inicial de 473 pacientes e 41% na população de até 1 ano de HD (82 pacientes), seguidas pelas doenças infecciosas, com o mesmo percentual de 15% para as duas populações. Das doenças do aparelho circulatório, as principais causas foram decorrentes das doenças ateroscleróticas vasculares (doença isquêmica cardíaca mais acidente vascular encefálico – DIC + AVE), com 48% para a população de 473 pacientes e 37% para o subgrupo de 82 pacientes. As causas infecciosas podem estar relacionadas com o acesso vascular e com o estado de imunossupressão associados à uremia. Os achados do nosso estudo são semelhantes, com exceção dos óbitos por neoplasias, aos descritos na metanálise¹⁰⁹ realizada por Mailloux e Henrich, na qual as principais causas de óbitos dos pacientes foram doenças cardiovasculares, neoplasias e infecções. É interessante destacar que, enquanto é observado um declínio por mortes cardiovasculares na população geral, o mesmo não ocorre com pacientes em diálise.¹⁰⁹ Essa diferença é, em parte, devida às condições demográficas desses indivíduos ao iniciarem o tratamento dialítico. No nosso estudo, 15% na população total e 18% da população do subgrupo eram diabéticos; 82% na total e 84% no subgrupo eram hipertensos; 26% na total e 33% no subgrupo já possuíam doença isquêmica cardíaca prévia; e 7% tinham acidente vascular encefálico como comorbidades pré-existentes nas duas populações.

Resultados semelhantes ao nosso em relação às causas de letalidade em HD foram encontrados em um estudo¹¹⁷ prospectivo e multicêntrico, realizado entre os anos de 2004 e 2006, que observou 70 óbitos dentre 265 pacientes, 45 deles (64%) decorrentes de causa cardiovascular, sendo 25 (56%) deles devidos a infarto agudo do miocárdio. Outro estudo,¹¹⁸ após seis anos de seguimento de uma população dialítica, também apontou o infarto agudo do miocárdio como principal causa de óbito cardiovascular. O censo de 2008 da SBN¹ encontrou como principal causa de óbitos as doenças cardiovasculares, com 36,9%.

Um dos objetivos do estudo feito em Barbacena,¹¹⁰ que avaliou uma série de casos, foi também o de determinar as causas de letalidade em pacientes submetidos à hemodiálise em um centro de hemodiálise dessa cidade, no período de janeiro de 1999 a julho de 2004. Foi constituído por 160 pacientes sob tratamento hemodialítico. As principais causas de óbito foram doenças cardiovasculares, com 45,7%, infecções, com 23,9%, e neoplasias, com 13%.

O estudo realizado na cidade de Salvador sobre letalidade global e cardiovascular (CV) e fatores de risco de pacientes em hemodiálise⁹⁷ também mostrou uma letalidade CV elevada (41,7%). Nesse estudo,⁹⁷ os fatores de risco independentes para óbito não cardiovascular (ONCV) e cardiovascular foram idade igual ou maior que 60 anos e hemoglobina menor que 9 gramas/dl; para óbito CV, apenas a glicemia igual ou maior que 126 mg/dl e para ONCV um Kt/V menor que 1,2 (Kt/V é um número usado para quantificar se o tratamento hemodialítico foi ou não adequado, onde K é o clearance da ureia do dialisador; K x t, a quantidade de plasma depurado de ureia; t o tempo de diálise; e V o volume de distribuição da ureia, que é aproximadamente igual ao volume total de água do organismo). Esse estudo observacional e prospectivo incluiu 334 pacientes que vinham em hemodiálise (HD) ou que entraram em HD após o início do estudo, tendo porém as curvas de sobrevida relativas à letalidade global e CV sido aferidas a partir da data de início da HD, para todos os pacientes.⁹⁷ Os autores não analisaram nenhuma variável genética. Embora, as curvas de sobrevida tenham sido aferidas a partir da data do início da HD, não há relato, na publicação, de qual era o tempo médio de HD da população ao término do seguimento de três anos do estudo.

Alguns outros estudos brasileiros,¹¹⁹⁻¹³⁵ de várias cidades do país e em diversas épocas, concernentes a diversas variáveis preditoras de letalidade em hemodialisados crônicos, foram publicados, mas nenhum deles analisou concomitantemente os polimorfismos genéticos da ECA e do angiotensinogênio como uma dessas variáveis.

A diferença de estilo de vida entre os países e mesmo dentro de um mesmo país¹³⁶ pode explicar as diferenças entre as taxas de letalidade encontradas nos pacientes renais crônicos em tratamento dialítico.

O polimorfismo do gene da ECA tem sido associado à progressão da doença renal de diferentes etiologias e a várias formas de doença cardiovascular. O presente trabalho procurou verificar se pacientes com IRCT de diferentes etiologias apresentaram associação de pior prognóstico com os polimorfismos D/I da ECA e o M235T do angiotensinogênio.

Na nossa população doente inicial de 473 pacientes hemodialisados crônicos, encontramos as seguintes frequências genotípicas: DI 50,5%, DD 33% e II 16,5%, para a ECA; e MT 39,3%, TT 31,3% e MM 29,4%, para o angiotensinogênio. Para a população com até 1 ano de HD (82 pacientes), esses números diferem da seguinte forma: DI 45,1%, DD 43,9% e II 10,9%, para a ECA; e MT 40,2%, MM 36,5% e TT 23,1%, para o angiotensinogênio. O menor número de pacientes do subgrupo ou mesmo um possível viés de sobrevivência na população de 473 pacientes poderiam explicar essas diferenças entre as duas populações, assim como o desequilíbrio de Hardy-Weinberg para o polimorfismo do AGT na população total, não existente no subgrupo.

É sabido que os polimorfismos dos genes do sistema renina-angiotensina variam nas diversas regiões do nosso planeta.^{137,138} O desequilíbrio gênico de certas populações, influenciado pelos fatores de riscos convencionais locais, pode mascarar o verdadeiro efeito desses genes. Logo, o estudo regional dos mesmos torna-se o primeiro passo para a compreensão da sua possível influência como fator de risco e/ou fator de prognóstico de certas doenças. Portanto, a determinação das frequências genotípicas dos genes da ECA e do AGT na população brasileira é condição básica para realizar comparações com diferentes grupos de doenças associadas a esse polimorfismo.

No período de março de 1997 a junho de 1998, período semelhante ao do nosso estudo, Inácio e colaboradores¹³⁹ estudaram a frequência genotípica e alélica do gene do polimorfismo da ECA I/D na população brasileira. As amostras para essa análise foram

obtidas de forma aleatória, obedecendo à sequência de entrada em um banco de sangue de Uberlândia, em Minas Gerais. Foram colhidas amostras de sangue de 210 pessoas pertencentes a todos os estados brasileiros. As proporções foram determinadas de acordo com o número de habitantes de cada região. A frequência alélica na população brasileira, em geral, foi de 0,39 e 0,61 para os alelos I e D, respectivamente. Contudo, houve pequena variabilidade genotípica entre as regiões brasileiras. Foram estatisticamente semelhantes para as regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste ($p < 0,05$), com uma pequena variação na distribuição genotípica, porém não significativa, com uma frequência média de 0,20, 0,43 e 0,37 para os genótipos II, DI e DD, respectivamente. Esses resultados foram similares ao encontrados por Araújo¹⁴⁰ em 1980 (0,20, 0,40 e 0,40 para II, ID e DD, respectivamente) tanto em pacientes infartados quanto em pacientes-controle. Contudo, na região Sul,¹³⁹ as frequências genotípicas foram estatisticamente diferentes das demais regiões ($p < 0,05$). No Sul, o genótipo II (0,22) teve uma frequência similar às demais regiões brasileiras, com diferenças significativas apenas para os genótipos DI (0,24) e DD (0,54), sugerindo uma composição étnica diferente das demais do país nessa região. Na região Sudeste, a distribuição do polimorfismo da ECA foi de 22,8 para o II, 46,7 para o DI e 30,4 para o DD. Os dados dessa população sadia¹³⁹ servem como controle na comparação com a nossa população de renais crônicos.

Um estudo brasileiro de Nunes e colaboradores,¹⁴¹ realizado em três municípios do Sul do Brasil (Porto Alegre, Camaquã e São Lourenço do Sul), com 292 pacientes submetidos a hemodiálise, teve como objetivo descrever os genótipos de alguns polimorfismos. Eles encontraram em relação ao genótipo da ECA I/D a seguinte frequência: DD 0,69, ID 0,23 e II 0,08. Os autores concluíram que esses resultados são semelhantes, sem diferença significativa ($p = 0,64$) aos descritos em europeus e norte-americanos, sugerindo que esses polimorfismos poderão ser aplicados como marcadores moleculares do desenvolvimento da insuficiência renal crônica. É interessante observar a etnia (caucasiana) e a região da população estudada (Sul do Brasil) nessa pesquisa.

Os resultados do estudo de Inácio e colaboradores¹³⁹ em pacientes teoricamente “sadios”, com dados colhidos praticamente no mesmo período da coleta dos nossos pacientes hemodialisados de Niterói e Rio Bonito, não diferem, no que concerne, a ordem decrescente de prevalência, dos nossos resultados em relação aos polimorfismos homozigóticos do D/I do gene da ECA estudados por aqueles autores.

Em relação à letalidade em hemodiálise e sua associação com os polimorfismos da ECA e/ou do angiotensinogênio (AGT), existem poucos trabalhos publicados. A maioria dentre os poucos estudos existentes sobre a associação dos polimorfismos genéticos da ECA e do AGT e a letalidade em hemodiálise crônica avaliaram populações de causas selecionadas, sendo a diabetes a maior prevalência etiológica (nefropatia diabética). Nenhum estudo brasileiro fez, até o presente momento, esse tipo de associação (letalidade em hemodialisados crônicos associados aos polimorfismos genéticos da ECA e do AGT, em conjunto). Nosso estudo tentou mostrar a possível associação prognóstica de alguns polimorfismos do SRA em hemodialisados crônicos de duas cidades importantes do estado do Rio de Janeiro. Na análise da nossa população inicial com 473 pacientes, encontramos uma menor sobrevida apenas para o polimorfismo TT do angiotensinogênio. Quando analisamos a população com até 1 ano de HD (82 pacientes) quando do recrutamento, observamos apenas uma sinalização (tendência) para pior prognóstico em relação ao polimorfismo TT do angiotensinogênio. Não encontramos diferença na sobrevida em relação ao polimorfismo D/I da ECA tanto na população de 473 quanto na de 82 pacientes. Esses

resultados de pior prognóstico para o genótipo TT se assemelham aos resultados encontrados nos estudos de Buraczynska e colaboradores¹⁴² e Lovati e colaboradores,¹⁴³ diferindo dos estudos publicados por Bzoma e colaboradores,⁹⁴ de Yoshida e colaboradores¹⁴⁴ e de Padró-Miguel e colaboradores.¹⁴⁵ As diferenças encontradas nesses dois últimos estudos podem decorrer do fato de terem sido realizados em uma população selecionada de diabéticos. O estudo de Bzoma e colaboradores⁹⁴ foi desenhado para avaliar complicações da hipertensão arterial. Em relação aos polimorfismos D/I da ECA, não encontramos associação para um pior prognóstico, ao contrário do encontrado nos estudos de Sakka e colaboradores,¹⁴⁶ Losito e colaboradores,¹⁴⁷ Van Der Sman-de Beer e colaboradores,¹⁴⁸ Yoshida e colaboradores,¹⁴⁴ Pérez-Oller e colaboradores¹⁴⁹ e Lovati e colaboradores.¹⁴³ Esses estudos encontraram uma diminuição na sobrevida para o genótipo DD da ECA. Muitos desses estudos foram de curto segmento e realizados em uma população selecionada de diabéticos. Esses fatos poderiam explicar esses achados. Outros estudos¹⁵⁰⁻¹⁵² não encontraram nenhuma associação nem para os polimorfismos da ECA, nem para os do angiotensinogênio. Neles, a crítica também é a mesma, ou seja, foram estudos de curto segmento e realizados em população específica de nefropatia diabética. Descrição e análise crítica de todos esses trabalhos estrangeiros^{94,142-152} citados podem ser vistas no quadro 1 a seguir.

Quadro 1: Estudos sobre a associação da mortalidade em HD crônica com os polimorfismos da ECA e/ou do angiotensinogênio.

| Tipo de polimorfismo | Autor/Revista/Ano da publicação | Tipo de estudo | Número da amostra | Principais resultados | Nacionalidade da população estudada | Observações/Análise crítica | Duração | Faixa etária (anos) (média ou intervalo) |
|---|---|----------------------|--|--|-------------------------------------|---|--|--|
| ECA I/D | van der SMAN-de BEER, F. et al. <i>Kidney Int.</i> ¹⁴⁸ 2005 | Coorte prospectiva | 453 | DD > risco mortalidade global | Holanda | Seguimento curto; usou como controle dados de outro estudo; alguns pacientes faziam diálise peritoneal (DP) | 4 anos. Média de seguimento 2,3 ± 1,2 anos | 45-73 |
| ECA I/D PAI-1 4G/5G | AUCELLA, F. et al. <i>Nephrol. Dial Transplant.</i> ¹⁵⁰ 2003 | Coorte prospectiva | 461 1.307 (controles) | PAI-1 4G/5G > IAM fatal e não fatal. | Itália | Alguns pacientes faziam DP; baixa prevalência de diabetes. | 3 anos. Média de seguimento 2 8,8±9,8 meses. | 42-74 |
| ECA I/D AGT M235T AT1R gene (A1166C) | YOSHIDA, H. et al. <i>Kidney Int.</i> ¹⁴⁴ 1996 | Coorte retrospectiva | 168 (divididos em dois grupos: um com função renal normal e outro com declínio). | DD < sobrevida. | Japão | População de diabéticos tipo 2. | 10 anos. | |
| ECA I/D AGT M235T AT1R gene (A1166C) CYP112 (-344) | BZOMA, B. et al. <i>Pol. Merkur. Lekarski</i> ⁹⁴ . 2008 | Coorte | 302 | Mortalidade não diferiu entre os grupos. | Polônia | Desenhado para avaliar complicações da hipertensão arterial. | 3,5 anos. | 21-87 |

(continua)

Quadro 1: Estudos sobre a associação da mortalidade em HD crônica com os polimorfismos da ECA e/ou do angiotensinogênio (continuação).

| Tipo de polimorfismo | Autor/Revista/ Ano da publicação | Tipo de estudo | Número da amostra | Principais resultados | Nacionalidade da população estudada | Observações/A nálise crítica | Duração | Faixa etária (anos) (média ou intervalo) |
|--|---|-----------------------|---|---|---|---|--------------------------------------|--|
| ECA I/D AGT M235T AT1R gene (A1166C) | PADRÓ- MIGUEL, A. et al. Clin. Biochem ¹⁴⁵ 2009 | Coorte | 89 | Alelos: D da ECA e M do AGT > risco de mortalidade por todas as causas. | Espanha | População de diabéticos tipo 2. | 14 anos | |
| ECA (sete polimorfismos de nucleotídeo único) | WETMORE, J. B. et al. Hum. Genet. ¹⁵¹ 2006 | Coorte prospectiva | 229 | TGG (halótipo do gene da ECA) < risco de mortalidade por todas as causas (fator protetor). | EUA | Curto seguimento. | Média de 2,1 anos. | 63,1 (14) |
| ECA I/D | SAKKA, Y. et al. Diabetes Res. Clin. Pract ¹⁴⁶ 2004 | Coorte | 106 | DD > mortalidade | Japão | Todos eram diabéticos (11 tipo 1 e 95 tipo 2). | Média de seguimento: 60 meses. | 57 (± 12). |
| ECA I/D | HIGASHIUE - SATO, Y. et al. Clin. Nephrol. ¹⁵² 2002 | Coorte | 725 | Sem associação com a mortalidade em curto seguimento. | Japão | Curto seguimento. | 2 anos. | 55,5 (13,9) |
| ECA I/D | LOSITO, A. et al. Am. J. Kidney Dis ¹⁴⁷ 2000 | Série de casos | 61 com doença renovascular renal | 13 morreram no seguimento (9 DD; 4 ID). 7 pacientes evoluíram para DRCT. DD foi um preditor independente para óbito. | Itália | Pequena amostra em uma população selecionada. | 48,1 (±14,9) meses. | 68 ± 6,5 |

(continua)

Quadro 1: Estudos sobre a associação da mortalidade em HD crônica com os polimorfismos da ECA e/ou do angiotensinogênio (continuação).

| Tipo de polimorfismo | Autor/Revista/Ano da publicação | Tipo de estudo | Número da amostra | Principais resultados | Nacionalidade da população estudada | Observações/Análise crítica | Duração | Faixa etária (anos) (média ou intervalo) |
|--|---|----------------|--|---|-------------------------------------|--|---------|--|
| ECA I/D | PÉREZ-OLLER, L. et al. Am. J. Kidney Dis. ¹⁴⁹ 1999 | Transversal | 155 pacientes com doença policística renal (DPR) autossômica dominante | DD < sobrevida. | Espanha | Amostra selecionada pequena. Uma metanálise de PEREIRA, T. V. et al ¹⁵³ concluíram que os estudos não suportam a hipótese dessa influência (DD e menor sobrevida em DPR. | | |
| ECA I/D AGT M235T AT1R gene (A1166C) | BURACZYNSKA, M. et al. Nephrol. Dial. Transplant. ¹⁴² 2006 | Caso-controle | 745 com DRCT 520 controles saudáveis | AT1R gene associado a progressão na DRCT e o TT do AGT somente naqueles que iniciaram a diálise após os 50 anos de idade. | Polônia | 58 pacientes faziam DP. Predomínio de glomerulonefrite sobre outras etiologias da DRC. | | 51,1 (± 11,6) |
| ECA I/D AGT M235T CYP112 (-344) | LOVATI, E. et al. Kidney Int. ¹⁴³ 2001 | Caso-controle | 260 DRCT 327 controles saudáveis | TT do AGT: mais rápida progressão para DRCT em pacientes com glomérulo-nefrite diabética. DD da ECA: mais rápida progressão para DRCT, principalmente quando associado ao MM do AGT. | Suíça | Não foi desenhado para analisar mortalidade. Alguns pacientes eram transplanta dos. 12% dos pacientes não eram da Suécia. Nos transplantados e no grupo-controle, os pacientes eram de faixa etária mais jovem. | | 64 ± 13 |

Obs.: genes do SRAA: AT1R (receptor AT1 da angiotensina); CYP112 (-344) (aldosterona sintetase).

6.1 Limitações do estudo

1) Ausência do padrão ouro no diagnóstico etiológico da DRC representado pelo exame histológico feito mediante biópsia renal. O diagnóstico clínico tem sido a regra na grande maioria desse tipo de estudos, porém mesmo esse dado não pôde ser utilizado por nós, devido à imperfeição ou ausência dessa informação.

A DRC é consequente a uma quantidade indeterminada de doenças renais, com ampla gama de características clínicas e morfológicas e potenciais de progressão variável. Por isso, as variáveis a serem estudadas se multiplicam e se superpõem, dificultando a interpretação dos resultados. Um desses obstáculos mais notórios é o problema da caracterização nosológica, comum entre as causas mais prevalentes de doença renal crônica, embora a nefrosclerose hipertensiva seja a principal causa em nosso meio. O resultado do nosso estudo poderia ser diferente caso tivéssemos confiabilidade dessa informação clínica em todos os pacientes deste estudo, para que pudéssemos extratificar nas diversas entidades etiológicas de maneira individualizada. Porém, o estudo Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)¹⁴⁸ mostrou uma relação positiva entre o genótipo DD e a letalidade total em pacientes renais crônicos terminais, em tratamento dialítico, de diversas etiologias de base iguais às do nosso estudo.

2) O estudo de apenas dois polimorfismos genéticos de um sistema altamente complexo e múltiplo como é o sistema renina-angiotensina-aldosterona pode ser um fator limitante diante da complexidade desse sistema e da possibilidade de haver outros genes potencialmente implicados.

3) A possibilidade em alguns pacientes de mudança no tipo e frequência da hemodiálise ao longo do estudo, fato muito pouco provável pelo que pudemos observar quando voltamos, em 2009 e 2010, aos mesmos centros de hemodiálise, para o encerramento dos dados estudados até dezembro de 2008.

4) A qualidade das declarações de óbitos existentes no nosso meio pode ser questionada. No entanto, elas têm sido a principal fonte quando se estuda letalidade. Como em todo estudo epidemiológico em que se quer também estudar a causa do óbito, pode ter ocorrido alguma interpretação indevida como resultado da não realização de necropsia de rotina nesses pacientes. Além disso, o fato de o registro por nós encontrado no Sistema Nacional de Transplantes (SNT) estar incompleto, pois alguns dos nossos pacientes transplantados não constavam do SNT.

5) A coleta das variáveis preditoras em um único momento (banco de dado original proveniente de um estudo transversal). Vale ressaltar, contudo, que muitas dessas variáveis não se modificam com o tempo (por exemplo, as nove combinações genéticas, o gênero, etc.) e outras são coletadas do ponto de vista pontual, não sofrendo variabilidade bidirecional ao longo do tempo (por exemplo, o tempo de hemodiálise até a morte, causa básica da morte e idade do óbito). As demais variáveis coletadas no recrutamento (variáveis contínuas) foram analisadas em relação ao tempo de HD, e o resultado mostrou que elas eram semelhantes, ou seja, os tempos diferentes de HD não as influenciaram (apêndice A).

6) Uma população inicial em tempos diferentes de tratamento hemodialítico quando da inclusão na pesquisa poderia sub ou superestimar os resultados. Esse foi o principal motivo para analisarmos um subgrupo com tempo de HD semelhante (até um ano de HD). A comparação dos resultados encontrados para estas 2 populações (total e subgrupo) foram bem semelhantes. Esse fato, tempo de HD diverso, talvez tenha sido o motivo pelo qual dois estudos^{150,152} não encontraram associação positiva entre os polimorfismos dos genes da ECA

e a letalidade em hemodialisados crônicos, ao contrário de três outros estudos,^{146,148,154} que encontraram positividade nessa associação.

7) A ausência de outras variáveis importantes para análise de sobrevida em hemodialisados, como hemoglobina, cálcio, vitamina D, paratormônio, eritropoietina e fósforo sérico, além da ausência de informações quanto às associações e às dosagens dos medicamentos usados por esses pacientes. Também não foram avaliados os níveis de proteína C-reativa e nem da albumina sérica, variáveis importantes na pesquisa da presença da chamada síndrome MIA (“Má Nutrição, Inflamação e Aterosclerose”).¹⁵⁵ Esses dados não foram utilizados, seja por não constarem do banco original seja por estarem incompletos.

Por outro lado, na análise crítica de um estudo sobre prognóstico, alguns fatores são fundamentais:¹⁵⁶

1) Para o prognóstico na fase tardia de determinada doença, a amostra do estudo tem de ser representativa e a fase avançada em que os pacientes se encontram deve ser semelhante e bem definida. É o caso do nosso estudo, pois todos se encontravam em insuficiência renal crônica terminal em tratamento por hemodiálise.

2) O seguimento do estudo tem de ser suficientemente longo para a avaliação dos desfechos. O tempo de onze anos foi suficiente para essa avaliação.

3) O avaliador dos desfechos tem de estar cego em relação às características clínicas dos pacientes quanto aos fatores de prognóstico. O avaliador do desfecho do nosso estudo não teve nenhuma informação clínica sobre os pacientes pesquisados. Da mesma forma, o avaliador das variáveis genéticas explicativas era cego em relação a outros dados clínicos e demográficos dos pacientes estudados.

4) A fim de se evitar viés na medida dos desfechos, devem ser estabelecidos critérios específicos que definam cada desfecho, e isso também foi feito no nosso estudo.

Estudos de observação não permitem relacionar causa e efeito; portanto, fatores adicionais associados à letalidade e não controlados neste estudo podem ter afetado os resultados. Apesar dessas limitações inerentes ao desenho do estudo, o trabalho apresentado representa importante substrato para a análise da letalidade dessa população.

6.2 Implicações clínicas e perspectivas futuras

Embora sejamos melhores interpretando o passado do que projetando o futuro, a caracterização de subgrupos de pior prognóstico poderá mudar a forma tradicional como nós tratamos hoje esses pacientes. Aumentar a duração e/ou a frequência das sessões de hemodiálise¹⁵⁷ pelo menos no subgrupo de pior evolução poderá melhorar, caso trabalhos futuros o comprovem, a sobrevida desses pacientes até a realização do transplante renal (tratamento definitivo).

A letalidade precoce no tratamento dialítico é um dos eventos mais frustrantes para médicos e familiares, que colocam esperanças nesse tratamento. Assim, um melhor conhecimento dos fatores ligados ao prognóstico dos pacientes em tratamento dialítico é relevante na previsão da letalidade.

7 CONCLUSÕES

1) A sobrevida da nossa população foi considerada baixa quando comparada à população geral brasileira da mesma idade. Porém, os resultados mostraram que a sobrevida da nossa coorte foi alta quando comparada com a de outros estudos sobre hemodialisados crônicos brasileiros e norte-americanos, e com a maioria dos estudos europeus, à exceção de Tassin, na França, onde foi semelhante à do nosso estudo.

2) A hipertensão constituiu a morbidade mais prevalente dos pacientes hemodialisados do nosso estudo.

3) A principal causa de morte no grupo de pacientes estudados foram as doenças do aparelho circulatório, em ambos os sexos, seguidas (após a reclassificação dos óbitos por insuficiência renal crônica) das doenças infecciosas e do diabetes melito.

4) Na subpopulação com tempo de hemodiálise de até 1 ano quando do recrutamento, os óbitos foram mais prevalentes no sexo masculino. Essa diferença não ocorreu na população total.

5) Entre as doenças do aparelho circulatório, a principal causa de letalidade foi a doença aterotrombótica vascular.

6) Os pacientes diabéticos tiveram uma sobrevida menor do que os não diabéticos nas duas populações. Embora, apresentando significância estatística apenas na análise univariada da população total.

7) Na análise univariada a categoria com menor renda familiar mensal obteve uma prevalência maior de óbitos e a categoria com renda familiar maior uma prevalência maior de sobreviventes nas duas populações (total e subgrupo). A regressão logística na população total encontrou significância estatística para a renda familiar mensal com mais salários mínimos, sendo esta variável um fator protetor para a sobrevida. Nesta mesma população a árvore de classificação mostrou uma maior letalidade no nó correspondente a menor renda familiar mensal.

8) A variável idade mostrou associação estatisticamente significativa com a letalidade, na população total: na regressão logística, no modelo logístico multinomial, na árvore de classificação e na árvore de sobrevida.

9) Tanto nos idosos, quanto nos não idosos as Doenças do aparelho circulatório foram as mais prevalentes com maior predomínio na faixa etária mais elevada.

10) No presente estudo não foi possível demonstrar associação entre os polimorfismos dos genes da ECA D/I e a letalidade em hemodialisados crônicos.

11) O polimorfismo TT do angiotensinogênio M235T sinalizou na regressão logística do subgrupo para uma maior associação com a letalidade destes pacientes. Porém, estudos com maior número de pacientes com um tempo evolutivo semelhante da doença, são necessários para a confirmação desta possível associação. Na população total, com tempos variados de tratamento hemodialítico, esse polimorfismo TT obteve significância estatística tanto na regressão logística quanto no modelo logístico multinomial.

12) Estratégias de melhor monitoramento cardiovascular nos pacientes em programa dialítico são extremamente necessárias para permitir o uso mais racional dos recursos econômicos devotados a essa terapêutica de alto custo social e econômico.

A imperfeição é a nossa única certeza. Portanto, em um modelo biológico complexo como o nosso, uma única explicação (modelo reducionista) estará longe da verdade, pois a relação entre a herança do marcador genético e a sua manifestação fenotípica não é

integralmente determinística. Sendo assim, o que importa não é apenas a herança de um gene variante e sim a capacidade do mesmo em se manifestar, quer produzindo uma doença, quer piorando o seu prognóstico. De outra parte, embora os efeitos das variantes genéticas sejam pequenos, eles são importantes, mas provavelmente serão precisos alguns modelos ferramentais mais complexos para que possamos aumentar a nossa carga preditiva. Estamos começando a compreender os componentes do grande quebra-cabeça genético que são as doenças mais complexas, como a insuficiência renal crônica, porém esse é um grande desafio, e um longo caminho ainda precisa ser trilhado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- SESSO, R. C. C. et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2008. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 233-238, 2008.
- 2- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH; NATIONAL INSTITUTES OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASE. *U.S. Renal Data System. 2009 USRDS Annual Data Report*. Bethesda: National Institutes of Health–National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2009. Disponível em: <<http://www.usrds.org>>. Acesso em: 14 fev. 2010.
- 3- SESSO, R. C. C. et al. Brazilian Dialysis Census, 2009. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 32, n. 4, out.-dez. 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0101-28002010000400007>>. Acesso em: 26 dez. 2011.
- 4- SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. *Censo de diálise 2010*. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/leigos/pdf/censo2010finalizado_leigos.ppt>. Acesso em: 20 dez. 2011.
- 5- SILVA JÚNIOR, A. C. C. et al. Novos fatores de risco cardiovascular. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, v. 17, n. 1, p. 50-59, 2007.
- 6- CANZIANE, M. E. Doenças cardiovasculares na doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo,, v. 26, n. 1, p. 20-21, 2005.
- 7- ROMÃO JR., J. E. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 26, n. 3, s.1, p. 1-5, ago. 2004.
- 8- SESSO, R.; GORDON, P. Dados disponíveis sobre a doença renal crônica no Brasil. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 29, n. 1, s. 1, p. 9-12, mar. 2007.
- 9- PHILLIPS, M. I.; SCHMIDT-OTT, K. M. The discovery of renin 100 years ago. *News in Physiological Science*, v. 14, p. 271-274, Dec. 1999.
- 10- GOLDBLATT, H. et al. Studies on experimental hypertension. the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *The Journal of Experimental Medicine*, v. 59, p. 347-349, 1934.
- 11- BRAUN-MENÉNDEZ, E. et al. La sustancia hipertensora de la sangre del riñón isquemiado. *Revista de la Sociedad Argentina de Biología*, v. 15, p. 420-425, 1939.
- 12- PAGE, I. H. Pathogenesis of arterial hipertension. *The Journal of the American Medical Association*, v. 140, p. 451-457, 1949.
- 13- FERREIRA, S. H. et al. Activity of various fractions of bradykinin potentiating factor against angiotensin I converting enzyme. *Nature Medicine*, v. 225, p. 379-380, 1970.
- 14- KRIEGER, E. M. et al. Potential screening test for detection of overactivity of renin-angiotensin system. *The Lancet*, v. 1, p. 269-271, 1971.
- 15- ARDAILLOU, R. Angiotensin II receptors. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 10, s. 11, p. S30-39, 1999.
- 16- INAGAMI, T. Molecular biology and signaling of angiotensin receptors: an overview. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 10, p. S2-7, 1999.

- 17- FERRARIO, C. M. et al. Novel angiotensin peptides regulate blood pressure, endothelial function, and natriuresis. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 9, p. 1.716-1.722, 1998.
- 18- WOLLERT, K. C.; DREXLER, H. The renin-angiotensin system and experimental heart failure. *Cardiovascular Research*, v. 43, p. 838-849, 1999.
- 19- DANSER, A. H. J. et al. Prorenin, renin, angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme in normal and failing human hearts: evidence for renin binding. *Circulation*, v. 96, p. 220-236, 1997.
- 20- BAKER, K. M. et al. Renin-angiotensin system involvement in pressure overload cardiac hypertrophy in rats. *American Journal of Physiology*, v. 259, p. H324-332, 1990.
- 21- LINDPAINTER, K. et al. Selective activation of cardiac angiotensinogen gene expression in post-infarction ventricular remodeling in the rat. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, v. 25, p. 133-143, 1993.
- 22- FINCKH, M. et al. Enhanced cardiac angiotensinogen gene expression and angiotensin converting enzyme activity in tachypacing-induced heart failure in rats. *Basic Research in Cardiology*, v. 86, p. 313-316, 1991.
- 23- TALLANT, E. A. et al. Bovine aortic endothelial cells contain an angiotensin-(1-7) receptor. *Hypertension*, v. 29, p. 388-393, 1997.
- 24- BRUNNER-LA ROCCA, H. P.; GAUTAM, V.; ESLER, M. D. Recent insight into therapy of congestive heart failure: focus on ACE inhibition and angiotensin-II antagonism. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 33, p. 1.163-1.173, 1999.
- 25- SANTOS, R. A. S.; CAMPAGNOLE-SANTOS, M. J. Central and peripheral actions of angiotensin-(1-7). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 27, p. 1.033-1.047, 1994.
- 26- LI, P. et al. Angiotensin-(1-7) augments bradykinin-induced vasodilation by competing with ACE and releasing nitric oxide. *Hypertension*, v. 29, p. 394-400, 1997.
- 27- ARINA, S. et al. Possible role of P-450 metabolites of arachidonic acid in vasodilator mechanism of angiotensin II type 2 receptor in the isolated microperfused rabbit afferent arteriole. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 100, p. 2.816-2.823, 1997.
- 28- HALL, J. E. The renin-angiotensin system: renal actions and blood pressure regulation. *Comprehensive Therapy*, v. 17, p. 8-17, 1991.
- 29- KAPLAN, N. M. Primary hypertension: pathogenesis. In: _____ (org.). *Clinical Hypertension*. 6. ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994. p. 47-108.
- 30- KEETON, T. K.; CAMPBELL, W. B. The pharmacologic alteration of renin release. *Pharmacological Reviews*, v. 31, p. 81-157, 1981.
- 31- DZAU, V. J. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation*, v. 77, s. I, p. I4-13, 1998.

- 32- _____ et al. Dog inactive renin: biochemical characterization and secretion into renal plasma and lymph. *American Journal of Physiology*, v. 250, p. E55-62, 1986.
- 33- _____. Molecular and physiological aspects of tissue renin-angiotensin system: emphasis on cardiovascular control. *Journal of Hypertension*, v. 6, s. 3, p. S7-12, 1988.
- 34- CAMPBELL, D. J. et al. Differential regulation of angiotensin peptide levels in plasma and kidney of the rat. *Hypertension*, v. 18, p. 763-773, 1991.
- 35- KAKINUMA, Y. et al. Intrarenal localization of angiotensin II type 1 receptor mRNA in the rat. *Kidney International*, v. 43, p. 1.229-1.235, 1992.
- 36- LLORENS-CORTES, C. et al. Tissue expression and regulation of type 1 angiotensin II receptor subtypes by quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Hypertension*, v. 24, p. 538-548, 1994.
- 37- OZONO, R. et al. Expression of the subtype 2 angiotensin (AT2) receptor protein in rat kidney. *Hypertension*, v. 30, p. 1.238-1.246, 1997.
- 38- SIRAGY, H. M. Increased renal vasodilator prostanoids prevent hypertension in mice lacking the angiotensin subtype-2 receptor. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 104, p. 181-188, 1999.
- 39- TUFRO-MCREDDIE, A. et al. Ontogeny of angiotensin II type 1 receptor gene expression in the rat. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 90, p. 1-9, 1993.
- 40- HALL, J. E. Control of sodium excretion by angiotensin II: intrarenal mechanisms and blood pressure regulation. *American Journal Physiology*, v. 250, p. R960-972, 1986.
- 41- ICHIKAWA, I.; HARRIS, R. C. Angiotensin actions in the kidney. Renewed insight into the old hormone. *Kidney International*, v. 40, p. 583-596, 1991.
- 42- NAVAR, L. G.; ROCIVALL, R. Contribution of the renin-angiotensin system to the control of intrarenal hemodynamics. *Kidney International*, v. 25, p. 857-863, 1984.
- 43- ICHIKAWA, I.; BRENNER, B. M. Importance of efferent arteriolar vascular tone in regulation of proximal tubule fluid and glomerulotubular balance in the rat. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 65, p. 1.192-1.199, 1980.
- 44- ARENDSHORST, W. J.; BRÄNNSTRÖM, K.; RUAN, X. Actions of angiotensin II on the renal microvasculature. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 10, p. S149-161, 1999.
- 45- HERIZE, A. et al. Prevention of the cardiovascular and renal effects of angiotensin II by endothelin blockade. *Journal of Autonomic Pharmacology*, v. 31, p.10-14, 1998.
- 46- HARRIS, P. J.; NAVAR, L. G. Tubular transport responses to angiotensin. *American Journal of Physiology*, v. 248, p. F621-630, 1985.
- 47- TURNER, A. J. et al. ACEH/ACE2 is a novel mammalian metallo-carboxypeptidase and a homologue of angiotensin-converting enzyme insensitive to ACE inhibitors. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 80, n. 4, p. 346-353, Apr. 2002.
- 48- SESSO, R. C. C. et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise de 2010. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 33, n. 4, out.-dez. 2011.

- 49- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Pesquisa nacional por amostra de domicílios (Pnad)*. Um panorama da saúde no Brasil/2008. Disponível em: <<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/monografias/GEBIS-RJ/panorama.pdf>>. Acesso em: 26 dez. 2011.
- 50- KIRSZTAJN, G. M. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 43, n. 4, ago. 2007.
- 51- MATSUSAKA, T.; HYMES, J.; ICHIKAWA, I. Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 7, p. 2.025-2.043, 1996.
- 52- BOHRER, M. P. Mechanism of angiotensin II-induced proteinuria in the rat. *American Journal Physiology*, v. 233, p. F13-21, 1977.
- 53- SCHMITZ, A.; VAETH, M. Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabetic Medicine*, v. 5, p. 126-134, 1988.
- 54- BEILIN, J. et al. Microalbuminuria in type 2 diabetes: an independent predictor of cardiovascular mortality. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, v. 26, n. 4, p. 519-525, Aug. 1996.
- 55- YUDKIN, J. S.; FORREST, R. D.; JACKSON, C. A. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *The Lancet*, v. 2, p. 530-533, 1988.
- 56- DECKERT, T. et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia*, v. 32, p. 219-226, 1989.
- 57- JENSEN, T. Increased plasma levels of von Willebrand factor in insulin-dependent diabetic patients with incipient nephropathy. *British Medical Journal*, v. 289, p. 27-28, 1989.
- 58- TOOP, M. J. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) relationship to insulin-dependent diabetes and microangiopathy. *Diabetic Medicine*, v. 3, p. 455-457, 1986.
- 59- LUETSCHES, J. A. et al. Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *The New England Journal of Medicine*, v. 312, p. 1.412-1.417, 1985.
- 60- HOFMANN, M. A. et al. Hyperhomocyst(e)inemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care*, v. 20, p. 1.880-1.886, 1997.
- 61- USRDS ANNUAL DATA REPORT. III. Incidence and causes of treated ESRF. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 18, s. 2, p. 21-29, 1991.
- 62- BORCH-JOHNSEN, K.; KREINER, S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin-dependent diabetes mellitus. *British Medical Journal*, v. 294, p. 1.651-1.654, 1987.
- 63- KROLEWSKI, A. S. et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, v. 381, p. 140-145, 1988.

- 64- KENNON, B. et al. Angiotensin-converting enzyme gene and diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, v. 16, p. 448-458, 1999.
- 65- PERNERGER, T. V.; WHELTON, P. K.; KLAG, M. J. History of hypertension in patients treated for end-stage renal disease. *Journal of Hypertension*, v. 15, p. 451-456, 1997.
- 66- GO, A. S. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *The New England Journal of Medicine*, v. 351, p. 1.296-1.305, 2004.
- 67- MANJUNATH, G. et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 41, p. 47-55, 2003.
- 68- CHAN, J. C. N. et al. Abnormal albuminuria as a predictor of mortality and renal impairment in chinese patients with NIDDM. *Diabetes Care*, v. 18, p. 1.013-1.016, 1995.
- 69- BIANCHI, S.; BIGAZZI R.; CAMPESE, V. M. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 34, p. 973-995, 1999.
- 70- JACOB, F.; MONOD, J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *Journal of Molecular Biology*, v. 3, p. 318-356, 1961.
- 71- KRIEGER, J. E; TAVARES, A. Expressão gênica I. Utilização celular de informação genética. *Revista Brasileira de Hipertensão do Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia*, v. 2, n. 1, p. 17-19, 1999.
- 72- PFEFFER, M. A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Result of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. The SAVE investigators. *The New England Journal of Medicine*, v. 327, p. 669-677, 1992.
- 73- THE SOLVD INVESTIGATORS. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *The New England Journal of Medicine*, v. 327, p. 685-691, 1992.
- 74- HILBERT, P. et al. Chromosomal mapping of two loci associated with blood pressure regulation in hereditary hypertensive rats. *Nature*, v. 353, p. 521-529, 1991.
- 75- RIGAT, B. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin1-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 86, p. 1.343-1.346, 1990.
- 76- WALKER, W. G. Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterona and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects. *Hypertension*, v. 1, p. 287-291, May-June 1979.
- 77- JEUNEMAITRE, X. et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*, v. 71, n. 1, p. 169-180, Oct. 1992.
- 78- GEISTERFER, A. A.; PEACH, M. J.; OWENS, G. K. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circulation Research*, v. 62, p. 749-756, 1988.

- 79- CAMPBELL-BOSWELL, M.; ROBERTSON JR., A. L. Effects of angiotensin II and vassopressin on human smooth muscle cells in vitro. *Experimental and Molecular Pathology*, v. 35, p. 265-276, 1981.
- 80- SCHUNKERT, H. et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *The New England Journal of Medicine*, v. 330, p. 1.634-1.638, 1994.
- 81- IWAI, N. et al. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation*, v. 90, p. 2.622-2.628, 1994.
- 82- KHAIRALLAH, P. A. Action of angiotensin on adrenergic nerve endings: inhibition of norepinephrine uptake. *Federation Proceedings*, v. 31, p. 1.351-1.357, 1972.
- 83- RIDKER, P. M. Stimulation of plasminogen activation inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation*, v. 87, p. 1.969-1.973, 1993.
- 84- CAMBIEN, F. et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*, v. 359, p. 641-644, Oct. 1992.
- 85- LINDPAINTNER, K. et al. A prospective evaluation of an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 332, p. 706-711, 1995.
- 86- BADENHOP, R. F.; WANG, X. L.; WILDKEN, D. E. Angiotensin-converting enzyme genotype in children and coronary events in their grandparents. *Circulation*, v. 91, p. 1.655-1.658, 1995.
- 87- EVANS, A. E. et al. Polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease. *The Quarterly Journal of Medicine*, v. 87, p. 211-214, 1994.
- 88- RUIZ, J. et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is strongly associated with coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 91, p. 3.662-3.665, 1994.
- 89- KIKKAWA, R. et al. Mechanism of the progression of diabetic nephropathy to renal failure. *Kidney International*, v. 52, n.62, p. S39-40, 1997.
- 90- YOSHIDA, H. et al. Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of Ig A nephropathy. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 96, p. 2.162-2.169, 1995.
- 91- Van ESSEN, G. G. et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy. *The Lancet*, v. 347, p. 94-95, 1996.
- 92- GUAN, T.; LIU, Z.; CHEN, Z. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the clinical pathological features and progression in lupus nephritis. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih/Chinese Journal of Internal Medicine*, v. 36, n. 7, p. 461-464, 1997.

- 93- WAGNER, J. et al. Angiotensin II receptor type 1 gene expression in human glomerulonephritis and diabetes mellitus. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 10, n. 3, p. 545-551, 1999.
- 94- BZOMA, B. et al. Genetic predisposition to systemic complications of arterial hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Polski Merkurusz Lekarski*, v. 25, n. 147, p. 209-216, Sept. 2008.
- 95- LOUZADA-NETO, F.; PEREIRA, B. B. Modelos em análise de sobrevivência. *Cadernos de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 8, n. 1, p. 8-26, 2000.
- 96- DO NASCIMENTO, E. M. Tópicos em aprendizado estatístico na pesquisa médica. 2010. Tese (Doutorado em Engenharia de Produção) – COPPE/Programa de Engenharia de Produção, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.
- 97- ALMEIDA, F. A. A. et al. Mortalidade global e cardiovascular e fatores de risco de pacientes em hemodiálise. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 94, n. 2, p. 201-206, fev. 2010.
- 98- MIGUEL, J. B. et al. Associação do índice tornozelo-braço com inflamação e alterações minerais ósseas em pacientes em hemodiálise. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 96, n. 5, p. 405-410, maio 2011.
- 99- MIGUEL, S. B. et al. Prevalência e correlatos de doença vascular no exame de ultrassom em pacientes em hemodiálise. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 96, n. 4, p. 260-265, 2011.
- 100- ERA-EDTA REGISTRY. ERA-EDTA Registry 2006 Annual Report. Amsterdã: Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, 2008.
- 101- U.S. RENAL DATA SYSTEM, USRDS 2008. Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2008.
- 102- IMAI, E. et al. Kidney disease screening program in Japan: history, outcome and perspectives. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 2, p. 1.360-1.366, 2007.
- 103- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Tábuas completas de mortalidade*. Rio de Janeiro: IBGE. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 6 jan. 2012.
- 104- INNES, A. et al. The effect of long, slow haemodialysis on patient survival. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 14, p. 919-922, 1999.
- 105- De MATOS, J. P. S. et al. Avaliação da sobrevida de cinco anos em hemodiálise no Brasil: uma coorte de 3.082 pacientes incidentes. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 33, n. 4, p. 436-441, 2011.
- 106- DA SILVA, L. A. M. et al. Sobrevida em hemodiálise crônica: estudo de uma coorte de 1.009 pacientes em 25 anos. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 31, n. 3, p. 190-197, 2009.

- 107- PERES, L. A. et al. Increase in prevalence of diabetes mellitas as a cause of dialytic end-stage renal disease: análise de 20 anos no oeste regional do Paraná. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 51, n. 1, p. 111-115, 2007.
- 108- KALANTAR-ZADCH, K. et al. The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and muscle mass in patients receiving hemodialysis. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 85, p. 991-1001, 2010.
- 109- MAILLOUX, L. U.; HENRICH, W. L. Patient survival and maintenance dialysis. *UpToDate*, 2005. Disponível em: <WWW.uptodate.com/subscribers/tutorial/index.asp>. Acesso em: 20 mar. 2011.
- 110- AZEVEDO, D. F. et al. Sobrevida e causas de mortalidade em pacientes hemodialíticos. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 19, n. 2, p. 117-122, 2009.
- 111- LOCATELLI, F. et al. Anemia in hemodialysis patients of five European Countries association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 19, p. 121-132, 2004.
- 112- PISONI, R. L. et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American Journal Kidney Diseases*, v. 44, p. 94-111, 2004.
- 113- LEVIN, A. et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *American Journal Kidney Diseases*, v. 34, p. 125-134, 1999.
- 114- LONDON, G. M. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney International*, v. 31, p. 973-980, 1987.
- 115- FOLEY, R. N. et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *American Journal Kidney Diseases*, v. 28, p. 53-61, 1996.
- 116- XUE, J. L. et al. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *American Journal Kidney Diseases*, v. 40, p. 1.153-1.161, Dec. 2002.
- 117- LORENZEN, J. et al. Endothelial progenitor cells and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease – a prospective follow-up study. *PLoS ONE*, v. 5, n. 7, e11477, p. 1-6, July 2010.
- 118- NAKASHIMA, A. et al. Plasma osteoprotegerin, arterial stiffness, and mortality in normoalbuminemic Japanese hemodialysis patients. *Osteoporosis International*, v. 22, n. 6, p. 1.695-1.701, Sept. 2010.
- 119- De LIMA, J. J. et al. Predictors of mortality in long-term haemodialysis patients with a low prevalence of comorbid conditions. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 10, n. 9, p. 1.708-1.713, 1995.
- 120- _____; DA FONSECA, J. A.; GODOY, A. D. Dialysis, time and death: comparisons of two consecutive decades among patients treated at the same Brazilian dialysis Center. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 32, n. 3, p. 289-295, mar. 1999.
- 121- CASSI, H. V. et al. Fatores de risco para letalidade em hemodiálise. *Revista Médica do Paraná*, v. 59, n. 2, p. 43-46, jul.-dez. 2001.

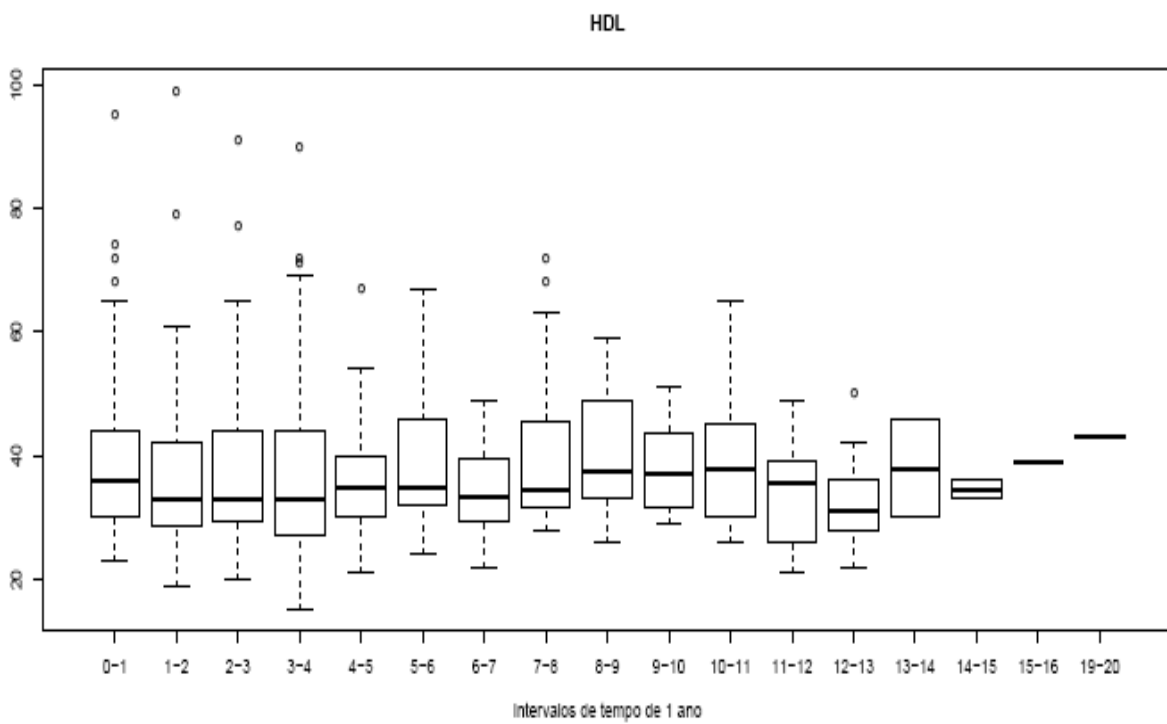
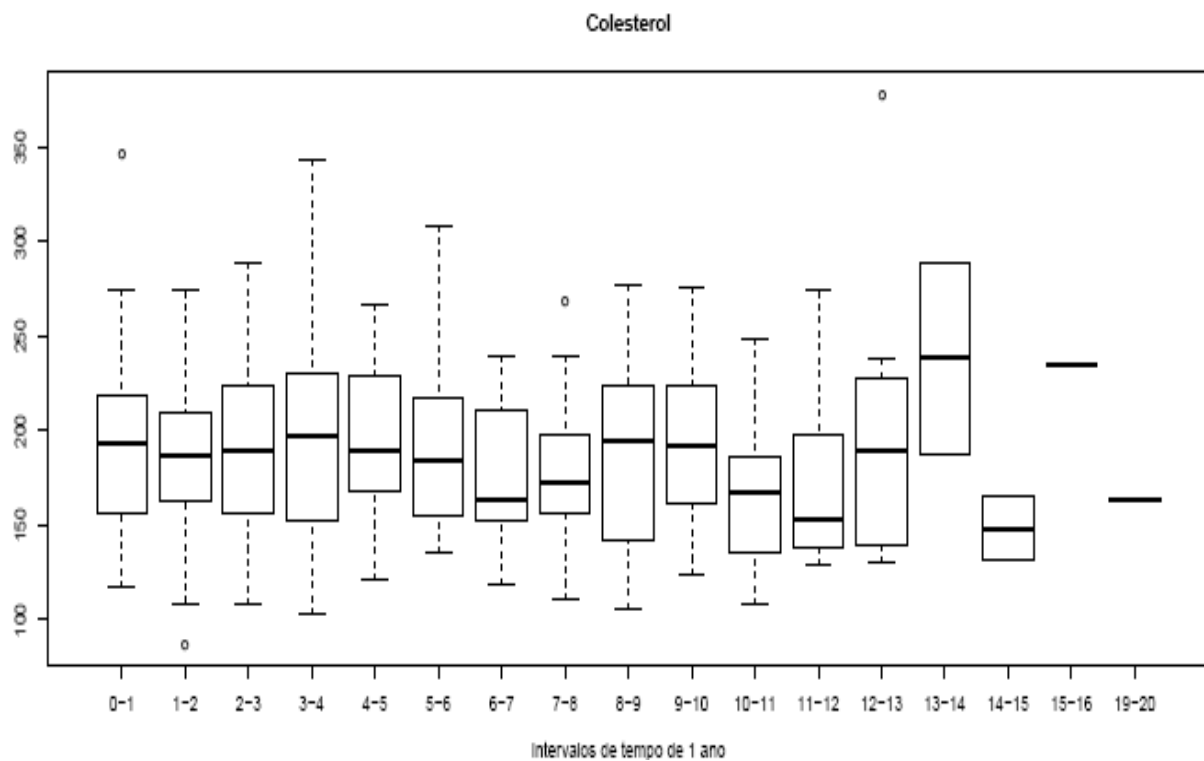
- 122- ZASLAVSKY, L. M. A.; GROSS, J. L. Fatores de risco para morte em pacientes diabéticos e não diabéticos em tratamento hemodialítico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 45, p. S523-S523, 2001.
- 123- BÖHLKE, M. et al. Análise de sobrevida do diabético em centro brasileiro de diálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 24, n. 1, p. 7-11, mar. 2002.
- 124- LOPES, A. A. et al. Número de anos em tratamento dialítico crônico e risco de morte em pacientes com e sem diabetes melito. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 49, n. 3, p. 266-269, 2003.
- 125- PRESÍDIO, S. P. et al. Preditores clínicos e sócio-demográficos de letalidade em pacientes submetidos a hemodiálise crônica. In: XXII Congresso Brasileiro de Nefrologia, 2004. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, p. 30, 2004.
- 126- D'AVILA, R. et al. Influência de fatores de risco na sobrevida de pacientes dialisados não diabéticos. In: XXII Congresso Brasileiro de Nefrologia, 2004. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, p. 30, 2004.
- 127- SARDENBERG, C. et al. Impacto da severidade de doenças coexistentes na sobrevida de pacientes em diálise. In: XXII Congresso Brasileiro de Nefrologia, 2004. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, p. 31, 2004.
- 128- ARRUDA, C. R. et al. Influência da hipoalbuminemia no prognóstico de sobrevida de pacientes renais crônicos em hemodiálise. In: XXII Congresso Brasileiro de Nefrologia, 2004. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, p. 31, 2004.
- 129- MORSCH, C.; GONÇALVES, L. F.; BARROS, E. Índice de gravidade da doença renal, indicadores assistenciais e letalidade em hemodiálise. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 51, n. 5, p. 296-300, 2005.
- 130- BATISTA, P. B.; LOPES, A. A., COSTA, F. A. Association between attributed cause of end-stage renal disease and risk of death in brazilian patients receiving renal replacement therapy. *Renal Failure*, v. 27, n. 6, p. 651-656, 2005.
- 131- MELO, F. G. C. et al. Análise de sobrevida de pacientes renais crônicos em hemodiálise. *Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da UFC*, f. 110, jul. 2006.
- 132- SESSO, R. et al. Dialysis care, cardiovascular disease, and costs in end-stage renal disease in Brazil. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, v. 23, n. 1, p. 126-130, 2007.
- 133- DA CUNHA, C. B. et al. Tempo até o transplante e sobrevida em pacientes com insuficiência renal crônica no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 1998-2002. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 23, n. 4, p. 805-813, abr. 2007.
- 134- De MATOS, A. C. C. et al. Índice de doenças coexistentes e idade avançada como preditores de sobrevida em pacientes em diálise. *Instituto de Ensino e Pesquisa Albert Einstein*, v. 5, n. 3, p. 239-245, 2007.
- 135- PERES, L. A. B. et al. Estudo epidemiológico da doença renal crônica terminal no Oeste do Paraná: uma experiência de 878 casos atendidos em 25 anos. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 32, n. 1, p. 51-56, jan.- mar.2010.

- 136- ISEK, K. et al. Factors influencing long-term survival in patients on chronic dialysis. *Clinical and Experimental Nephrology*, v. 8, n. 2, p. 89-97, June 2004.
- 137- ELENI, S. et al. Angiotensin-I converting enzyme gene and I/D polymorphism distribution in the Greek population and a comparison with other European populations. *Journal of Genetics*, v. 87, n. 1, p. 91-93, Apr. 2008.
- 138- STAESSEN, J. A. et al. Genetic variability in the renin-angiotensin system: prevalence of alleles and genotypes. *Journal of cardiovascular risk*, v. 4, n. 5-6, p. 401-422, Oct. 1997.
- 139- INÁCIO, J.; GOULART FILHO; L. R.; VIEIRA, G. S. Frequência genotípica e alélicas do gene do polimorfismo da ECA I/D na população brasileira. *Bioscience Journal*, v. 20, n. 1, p. 47-51, jan.-abr. 2004.
- 140- ARAÚJO, M. A. *O gene da convertase na aterosclerose coronariana e infarto agudo do miocárdio*. 1998. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 1998.
- 141- NUNES, A. C. F. et al. Genótipos ECA I/D, PAI-1 4G/5G e MTHFR C677T em pacientes submetidos a hemodiálise no sul do Brasil. In: XXII Congresso Brasileiro de Nefrologia, 2004. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, p. 209, 2004.
- 142- BURACZYNSKA, M. et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 21, p. 979-983, Apr. 2006.
- 143- LOVATI, E. et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease. *Kidney International*, v. 60, p. 46-54, 2001.
- 144- YOSHIDA, H. et al. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney International*, v. 50, n. 2, p. 657-664, Aug. 1996.
- 145- PADRÓ-MIGUEL, A. et al. Survival in type 2 diabetic patient in dialysis and the number of risk alleles in polymorphisms of the renin-angiotensin system genes. *Clinical Biochemistry*, v. 42, n. 1-2, p. 5-11, Jan. 2009.
- 146- SAKKA, Y. et al. ACE gene polymorphism, left ventricular geometry, and mortality in diabetic patients with end-stage renal disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 64, n. 1, p. 41-49, Apr. 2004.
- 147- LOSITO, A. et al. ACE gene polymorphism and survival in atherosclerotic renovascular disease. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 35, n. 2, p. 211-215, Feb. 2000.
- 148- VAN DER SMAN-de BEER, F. et al. ACE I/D is associated with mortality in a cohort study of patients starting with dialysis. *Kidney International*, v. 68, n. 5, p. 2.237-2.243, Nov. 2005.
- 149- PÉREZ-OLLER, L. et al. Influence of the ACE gene polymorphism in the progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 34, n. 2, p. 273-278, Aug. 1999.

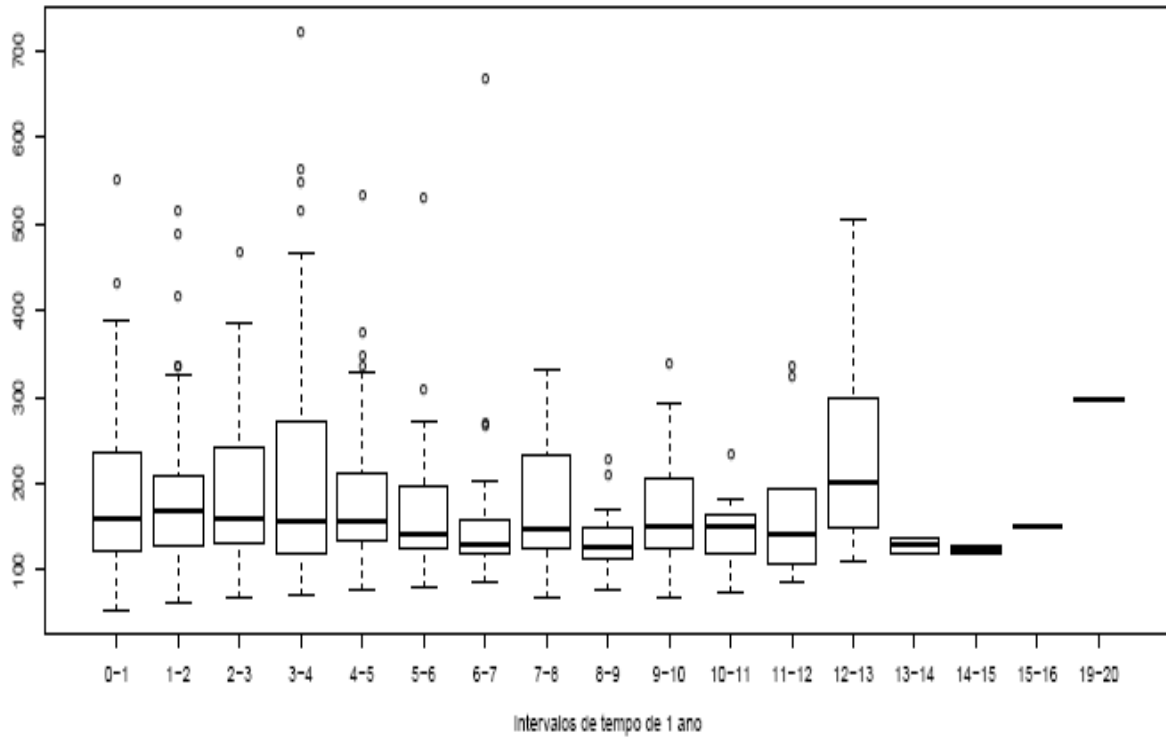
- 150- AUCELLA, F. et al. PAI-1 4G/5G and ACE I/D gene polymorphisms and the occurrence of myocardial infarction in patients on intermittent dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 18, n. 6, p. 1.142-1.146, June 2003.
- 151- WETMORE, J. B. An angiotensin converting enzyme haplotype predicts survival in patients with end stage renal disease. *Human Genetics*, v. 120, n. 2, p. 201-210, Sept. 2006.
- 152- HIGASHIUESATO, Y. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion polymorphism and survival in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Clinical Nephrology*, v. 58, n.5, p. 370-375, Nov. 2002.
- 153- PEREIRA, T. V. et al. Influence of ACE I/D gene polymorphism in the progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 21, n.11, p. 3.155-3.163, 2006.
- 154- ISHIMITSU, T. et al. Increased cardiovascular risk in long-term hemodialysis patients carrying deletion allele of ACE gene polymorphism. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 44, p. 466-475, Sept. 2004.
- 155- BERGSTROM, J.; LINDHOLM, B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 32, n. 5, p. 834-841,1998.
- 156- LAUPACIS, A. et al. Users' guides to the medical literature.V. How to use an article about prognosis. Evidence-based medicine working group. *The Journal of the American Medical Association*, v. 272, n. 3, p. 234-237, July 1994.
- 157- DE MATOS, J. P. S.; LUGON, J. R. Esquemas alternativos de hemodiálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 32, n. 1, p. 114-119, jan.-mar. 2010.

APÊNDICES

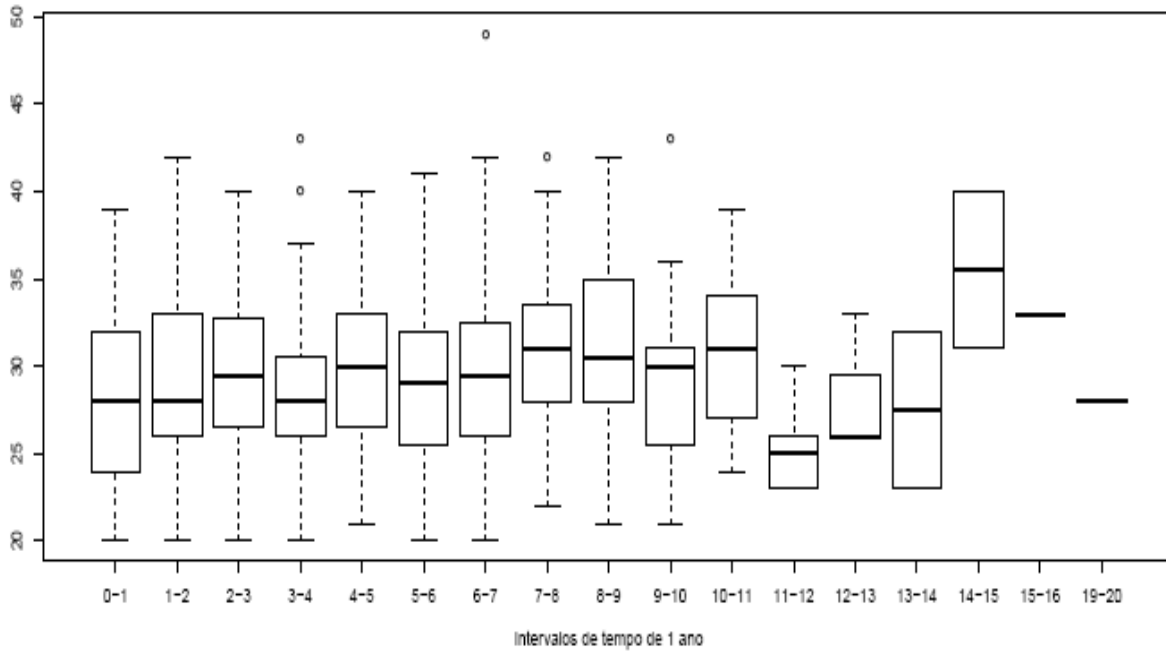
Apêndice A: Gráficos de boxplots das variáveis contínuas.



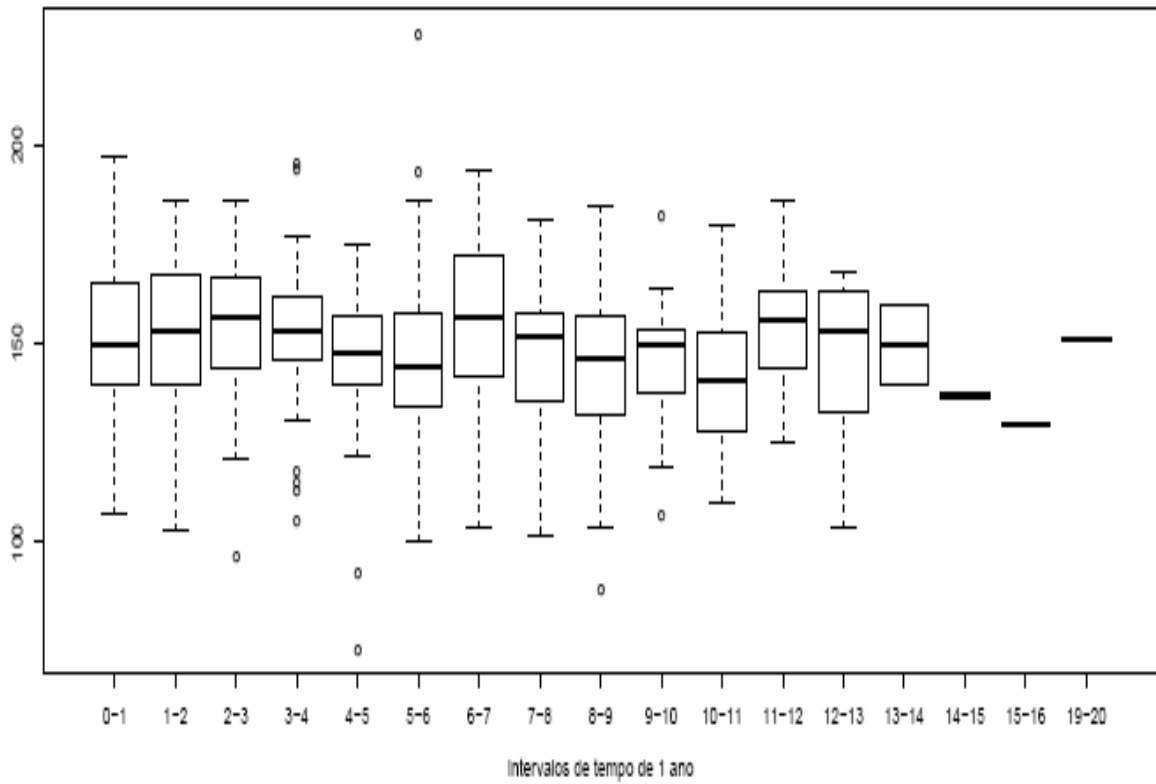
Triglicéridos



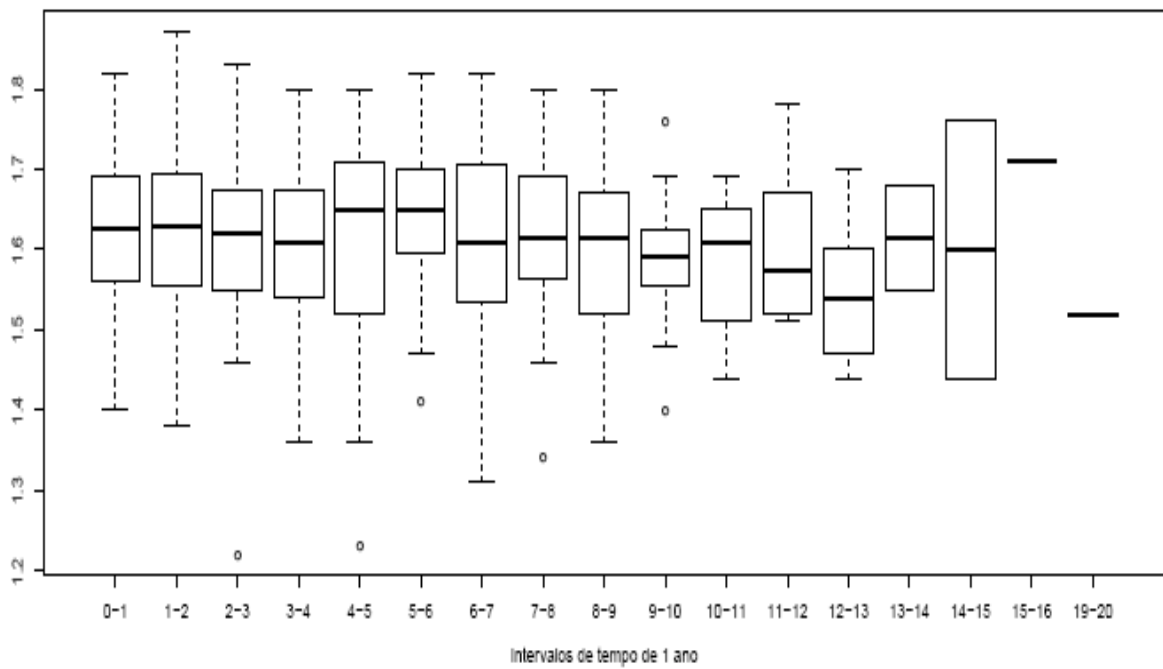
Hematócrito



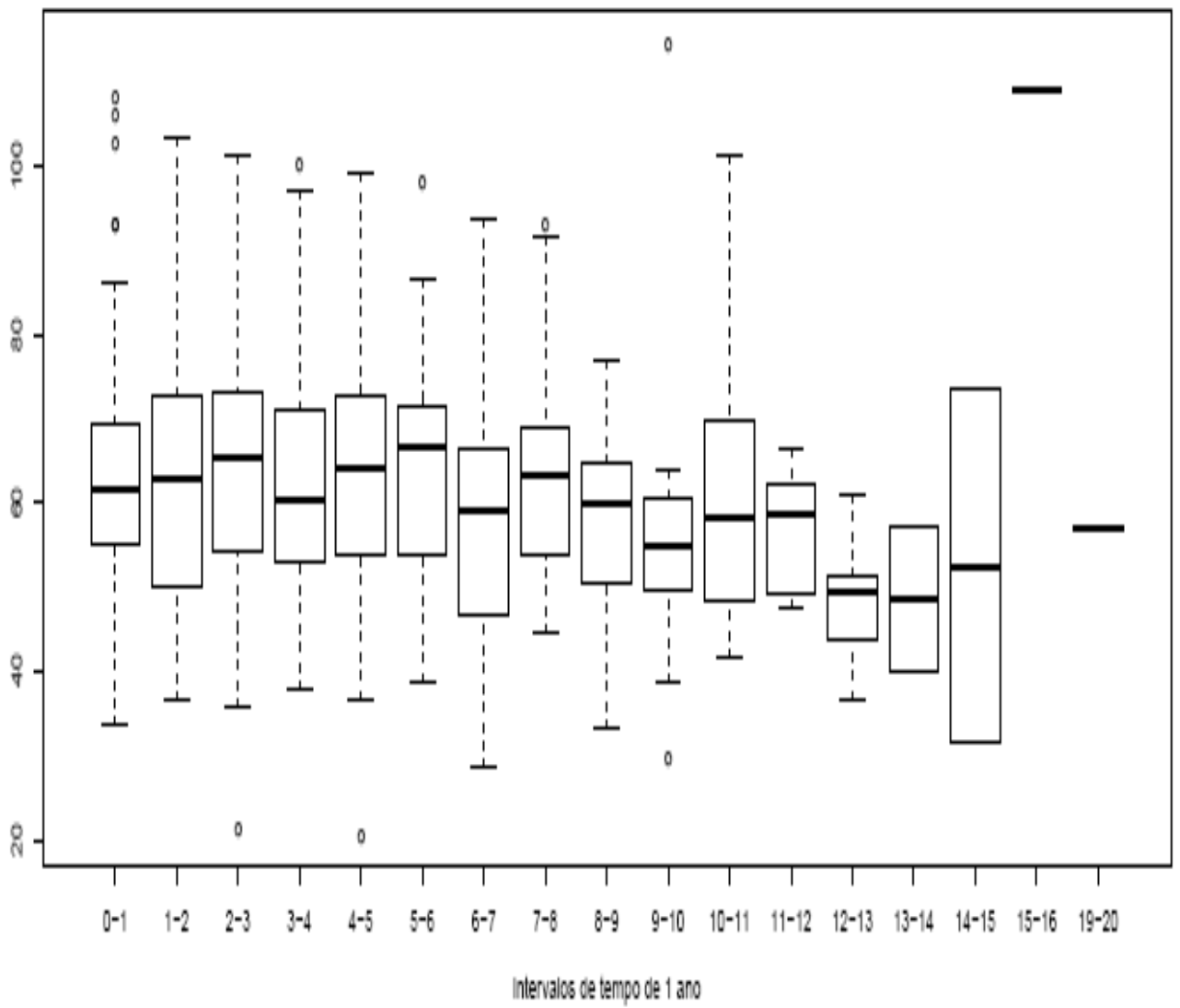
Média PAS



Altura



Peso



Apêndice B: Cálculo do equilíbrio de Hardy-Weinberg (na população de 82 pacientes).

I) Para o genótipo D/I da ECA:

Número total de pacientes: 82.

DD: 36.

DI: 37.

II: 9.

1) Cálculo da frequência do alelo D:

$$2 \times 36 = 72.$$

$$1 \times 37 = 37.$$

Número total do alelo D ($72 + 37 = 109$).

2) 2 pares de cromossomos (diploide) = $2 \times 82 = 164$.

3) Fração do alelo D = $109 / 164 = 0,6646341 = 66\%$.

4) Fração do alelo I = $(37 + 9 \times 2) / 164$ ou $100\% - 66\% = 34\%$.

5) Frequência: D => $p = 0,66$.

$$I \Rightarrow q = 0,34.$$

6) Esperados:

$$p^2 = (0,66)^2 = 35,7192.$$

$$2 p q = 2 (0,66) (0,34) = 36,8016.$$

$$q^2 = (0,34)^2 = 9,4792.$$

| Genótipos | Observados (O) | Esperados (E) | (O - E) | (O - E) ² | (O - E) ² / E |
|-----------|----------------|---------------|---------|----------------------|--------------------------|
| DD | 36 | 35,7 | 0,3 | 0,09 | 0,002521 |
| DI | 37 | 36,8 | 0,2 | 0,04 | 0,0010869 |
| II | 9 | 9,4 | -0,4 | 0,16 | 0,0170212 |

$$X^2 = 0,02.$$

df (= GL = grau de liberdade) = k (fenótipo) - r (alelo) = 3-2 = 1.

Olhando na tabela: $p = > 0,100$.

= p não significativa.

= Está em **Equilíbrio de Hardy-Weinberg**.

II) Para o genótipo M235T do Angiotensinogênio:

Número total de pacientes: 82.

MM: 30.

MT: 33.

TT: 19.

1) Cálculo da frequência do alelo M:

$$2 \times 30 = 60.$$

$$1 \times 33 = 33.$$

Número total do alelo M ($60 + 33 = 93$).

2) 2 pares de cromossomos (diploide) = $2 \times 82 = 164$.

3) Fração do alelo M = $93 / 164 = 0,5670731 = 57\%$.

4) Fração do alelo T = $100\% - 57\% = 43\%$.

5) Frequência: M => $p = 0,57$.

$$T \Rightarrow q = 0,43.$$

6) Esperados:

$$p^2 = (0,57)^2 = 26,6418.$$

$$2 p q = 2 (0,57) (0,43) = 40,1964.$$

$$q^2 = (0,43)^2 = 15,1618.$$

| Genótipos | Observados (O) | Esperados (E) | (O - E) | (O - E) ² | (O - E) ² / E |
|-----------|----------------|---------------|---------|----------------------|--------------------------|
| MM | 30 | 26,6 | 3,4 | 11,56 | 0,4345864 |
| MT | 33 | 40,2 | -7,2 | 51,84 | 1,2895522 |
| TT | 19 | 15,2 | 3,8 | 14,44 | 0,95 |

$$X^2 = 2,67.$$

df (= GL = grau de liberdade) = k (fenótipo) - r (alelo) = 3-2 = 1.

Olhando na tabela: $p = > 0,100$.

= p não significativa.

= Está em **Equilíbrio de Hardy-Weinberg**.

Apêndice C: Estimativa de pacientes em risco (473).

| Tempo em que ocorreu o óbito (em meses) | Número de indivíduos em risco* | Número de óbitos observados |
|--|---------------------------------------|------------------------------------|
| 13 | 473 | 1 |
| 19 | 472 | 1 |
| 22 | 471 | 1 |
| 27 | 470 | 1 |
| 28 | 469 | 1 |
| 30 | 468 | 1 |
| 33 | 467 | 1 |
| 34 | 466 | 1 |
| 36 | 465 | 1 |
| 37 | 464 | 1 |
| 38 | 463 | 1 |
| 39 | 462 | 1 |
| 40 | 461 | 1 |
| 41 | 460 | 2 |
| 42 | 458 | 1 |
| 44 | 457 | 2 |
| 45 | 455 | 1 |
| 46 | 454 | 1 |
| 47 | 453 | 2 |
| 48 | 451 | 1 |
| 50 | 450 | 1 |
| 53 | 448 | 1 |
| 54 | 446 | 1 |
| 55 | 445 | 1 |
| 56 | 444 | 4 |
| 58 | 439 | 2 |
| 59 | 436 | 5 |
| 60 | 431 | 3 |
| 61 | 426 | 1 |
| 62 | 425 | 1 |
| 63 | 424 | 1 |
| 64 | 422 | 2 |
| 66 | 420 | 2 |
| 68 | 418 | 3 |
| 69 | 415 | 1 |
| 71 | 414 | 1 |
| 72 | 413 | 1 |
| 73 | 412 | 1 |
| 75 | 411 | 1 |
| 76 | 409 | 5 |
| 77 | 404 | 1 |

| | | |
|-----|-----|---|
| 78 | 403 | 2 |
| 79 | 401 | 2 |
| 80 | 399 | 3 |
| 81 | 396 | 3 |
| 82 | 392 | 1 |
| 83 | 391 | 1 |
| 84 | 390 | 3 |
| 85 | 387 | 3 |
| 86 | 384 | 1 |
| 87 | 382 | 4 |
| 89 | 377 | 3 |
| 90 | 374 | 3 |
| 91 | 371 | 1 |
| 93 | 370 | 2 |
| 94 | 367 | 2 |
| 95 | 365 | 1 |
| 96 | 364 | 3 |
| 97 | 360 | 4 |
| 98 | 356 | 1 |
| 99 | 355 | 3 |
| 100 | 352 | 3 |
| 101 | 349 | 1 |
| 102 | 347 | 2 |
| 103 | 345 | 3 |
| 104 | 342 | 1 |
| 106 | 341 | 1 |
| 107 | 340 | 1 |
| 108 | 337 | 1 |
| 109 | 336 | 2 |
| 110 | 333 | 1 |
| 111 | 332 | 3 |
| 112 | 328 | 2 |
| 113 | 325 | 1 |
| 115 | 324 | 1 |
| 116 | 322 | 1 |
| 117 | 321 | 3 |
| 120 | 317 | 1 |
| 121 | 316 | 1 |
| 122 | 315 | 2 |
| 123 | 313 | 2 |
| 124 | 311 | 2 |
| 125 | 309 | 1 |
| 126 | 308 | 2 |
| 127 | 306 | 3 |
| 128 | 302 | 1 |

| | | |
|-----|-----|---|
| 129 | 301 | 2 |
| 131 | 298 | 3 |
| 132 | 293 | 3 |
| 133 | 286 | 1 |
| 134 | 282 | 2 |
| 135 | 280 | 3 |
| 136 | 275 | 2 |
| 137 | 270 | 3 |
| 138 | 261 | 1 |
| 139 | 258 | 4 |
| 141 | 248 | 1 |
| 142 | 245 | 2 |
| 143 | 240 | 1 |
| 145 | 232 | 2 |
| 149 | 221 | 4 |
| 152 | 210 | 1 |
| 154 | 207 | 3 |
| 158 | 186 | 4 |
| 159 | 180 | 2 |
| 160 | 173 | 1 |
| 161 | 172 | 1 |
| 162 | 169 | 2 |
| 164 | 164 | 2 |
| 165 | 161 | 1 |
| 166 | 158 | 3 |
| 171 | 142 | 1 |
| 175 | 134 | 1 |
| 176 | 131 | 1 |
| 177 | 129 | 1 |
| 178 | 125 | 1 |
| 182 | 113 | 1 |
| 185 | 111 | 1 |
| 186 | 105 | 3 |
| 187 | 101 | 1 |
| 188 | 99 | 2 |
| 189 | 97 | 2 |
| 192 | 92 | 1 |
| 195 | 85 | 2 |
| 196 | 81 | 1 |
| 203 | 66 | 1 |
| 212 | 63 | 2 |
| 213 | 61 | 1 |
| 216 | 59 | 2 |
| 220 | 53 | 1 |
| 222 | 52 | 2 |

| | | |
|-----|----|---|
| 225 | 48 | 1 |
| 226 | 46 | 1 |
| 238 | 34 | 1 |
| 244 | 30 | 1 |
| 247 | 27 | 1 |
| 255 | 21 | 1 |
| 257 | 18 | 1 |
| 274 | 10 | 1 |
| 319 | 1 | 1 |

* Número de indivíduos em risco: total de indivíduos, excluindo óbitos e censuras.

ANEXOS

Anexo A: Quadro 1: Causas de IRC a partir do SUS e da SBN.

Quadro 1- Causas de IRC a partir do SUS e da SBN

| Causa | SBN | | SUS | |
|----------------------|-------|-------|--------|-------|
| | n | % | n | % |
| Glomerulonefrite | 666 | 23,5 | | |
| Glomerulopatias | | | 16.841 | 18,9 |
| Hipertensão | 684 | 24,1 | 20.990 | 23,6 |
| Diabetes tipo 1 | 71 | 2,5 | 12.266 | 13,8 |
| Diabetes tipo 2 | 399 | 14,1 | | |
| Nefrite intersticial | 81 | 2,9 | | |
| Rins Policísticos | 78 | 2,7 | | |
| Uropatia obstrutiva | 86 | 3,0 | | |
| Outros | 321 | 11,3 | 8.797 | 9,9 |
| Desconhecida | 453 | 16,0 | 24.865 | 28,0 |
| Indeterminado | | | 5.122 | 5,8 |
| Total | 2.839 | 100,0 | 88.881 | 100,0 |

Fonte: Sesso (2004), a partir da SBN; Estudo Epidemiológico Brasileiro sobre TRS (2002, p. 30), a partir do SUS.

Anexo B: Tabela 1: Características dos pacientes segundo a patologia que originou a doença renal nos pacientes portadores de insuficiência renal crônica tratados por hemodiálise no estado do Rio de Janeiro, Brasil (1998-2002).

Tabela 1

Características dos pacientes segundo a patologia que originou a doença renal nos pacientes portadores de insuficiência renal crônica tratados por hemodiálise no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 1998-2002.

| Variáveis ^a | Patologia que originou a doença renal (%) ^{ab} | | | | | Total |
|---------------------------------|---|--------------|--------------|------------------|--------------|---------------|
| | Diabetes | Hipertensão | Doença renal | Doença congênita | Outros | |
| Sexo masculino | 52,1 | 56,8 | 56,3 | 50,1 | 53,8 | 55,3 |
| Faixa etária (anos) | | | | | | |
| < 20 | 0,5 | 1,6 | 6,7 | 0,8 | 4,3 | 3,0 |
| 20-44 | 14,7 | 33,4 | 40,1 | 22,4 | 36,7 | 32,4 |
| 45-64 | 55,9 | 43,8 | 35,2 | 60,2 | 39,8 | 43,3 |
| 65-74 | 23,5 | 14,0 | 12,4 | 10,1 | 13,5 | 14,9 |
| 75 e mais | 5,3 | 7,2 | 5,7 | 6,4 | 5,7 | 6,3 |
| Procedimento | | | | | | |
| Alta para transplante | 1,7 | 5,9 | 9,8 | 8,4 | 6,3 | 6,3 |
| Alta por abandono de tratamento | 0,5 | 0,9 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,7 |
| Permanência na diálise | 50,9 | 61,2 | 60,0 | 65,8 | 64,3 | 60,1 |
| Transfêrência por intercomência | 4,2 | 2,7 | 2,6 | 3,4 | 2,4 | 2,9 |
| Óbito | 42,7 | 29,3 | 27,0 | 21,8 | 26,3 | 30,1 |
| Indicação para transplante | 26,1 | 37,4 | 31,5 | 32,8 | 27,1 | 32,4 |
| Inscrição na lista de espera | 1,8 | 7,0 | 7,7 | 6,4 | 6,6 | 6,3 |
| Total (N) | 2.170 | 6.053 | 3.300 | 357 | 2.539 | 14.419 |

Fonte: Sistema de Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (DATASUS/Ministério da Saúde).

^a Dados oriundos do banco de dados de pacientes observados até a ocorrência do primeiro transplante;

^{ab} p valor < 0,001 para todas as características.

Anexo C: Quadro 2: Número de unidades prestadoras de serviço em TRS do ERJ, segundo município (fevereiro/2001).

| MUNICÍPIOS | UNIDADES | Nº PAC. P/ MUNICÍPIO |
|---------------------------|-----------|----------------------|
| 01. ANGRA DOS REIS | 1 | 18 |
| 02. BARRA DO PIRAÍ | 1 | 95 |
| 03. BARRA MANSA | 1 | 66 |
| 04. BELFORD ROXO | 1 | 93 |
| 05. B. J. ITABAPOANA | 1 | 26 |
| 06. CABO FRIO | 1 | 101 |
| 07. CAMPOS | 2 | 233 |
| 08. DUQUE DE CAXIAS | 3 | 383 |
| 09. ITABORAÍ | 1 | 82 |
| 10. ITAPERUNA | 1 | 87 |
| 11. MACAÉ | 1 | 107 |
| 12. MAGÉ | 1 | 92 |
| 13. NITERÓI | 7 | 454 |
| 14. NOVA FRIBURGO | 2 | 71 |
| 15. NOVA IGUAÇU | 3 | 356 |
| 16. PARACAMBI | 1 | 69 |
| 17. PARAÍBA DO SUL | 1 | 26 |
| 18. PETRÓPOLIS | 2 | 171 |
| 19. RIO BONITO | 1 | 103 |
| 20. RIO DE JANEIRO | 32 | 2976 |
| 21. STO. ANTONIO DE PÁDUA | 1 | 70 |
| 22. SÃO GONÇALO | 2 | 376 |
| 23. SÃO JOÃO DO MERITI | 1 | 139 |
| 24. TERESÓPOLIS | 1 | 69 |
| 25. TRÊS RIOS | 1 | 50 |
| 26. VALENÇA | 1 | 55 |
| 27. VASSOURAS | 1 | 32 |
| 28. VOLTA REDONDA | 2 | 134 |
| TOTAL | 74 | 6.534 |

Anexo D: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Coordenador:

Alice Helena Dutra Violante
Médico - Prof. Associado

Membros Titulares:

- Beatriz Maria Alesia de Heredia
Antropólogo - Prof. Associado
 Eliza Regina Ambrosio
Assistente Social - Mestre
 Helena Warzyrsky
Representante dos Usuários
 Lúzia da Conceição de Araújo Marques
Enfermeiro - Mestre
 Marlene Zomita
Psicóloga
 Mário Teixeira Antonio
Farmacológico - Especialista
 Nuzimar Conceição Fernandes
Médico - Prof. Adjunto
 Paulo Feijó Barroso
Médico - Prof. Assistente
 Roberto Coury Pedrosa
Médico - Doutor
 Roberto Takashi Sudo
Médico - Prof. Titular

Membros Suplentes:

- Anna Paola Trindade Rocha Pierucci
Nutricionista - Professor Auxiliar
 Beatriz Moritz Trope
Médico - Doutora
 Carlos Alberto Guimarães
Médico - Prof. Associado
 Ana Tereza Rocco Suassuna
Assistente Social
 Lucia Helena Luiza Vieira Amim
Biólogo - Mestre
 Gilvan Renato Muzzy de Souza
Médico - Prof. Associado
 Maria Bernadete Favares Soares
Representante dos Usuários
 Maria da Conceição Lopes Buarque
Assistente Social
 Mariângela Oliveira da Silva
Enfermeiro
 Michel Jean-Marie Thiollent
Sociólogo - Prof. Adjunto
 Nathalie Henrique Silva Canedo
Médico - Professor Adjunto
 Renan Moritz Vamier Rodrigues Almeida
Engenheiro - Professor Adjunto
 Rui Haddad
Médico - Prof. Adjunto

CEP - MEMO - n.º 760/10

Rio de Janeiro, 30 de setembro de 2010.

Da: Coordenadora do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Prof. Mauro Alves

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa.

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. S.a. que o CEP constituído nos Termos da Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa páginas 001 a 047 e seus respectivos Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 101/10 - CEP

Título: "Mortalidade em 10 anos de pacientes renais crônicos submetidos a tratamento hemodialítico em Niterói e Rio Bonito e sua associação com os polimorfismos dos genes da ECA e do Angiotensinogênio".

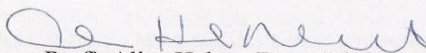
Pesquisador (a) responsável: Prof. Mauro Alves.

Data de apreciação do parecer: 23/09/2010

Parecer: "APROVADO"

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral, previsto para 23/03/2011, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII. 13.d., da Resolução n.º 196/96 - CNS/MS).

Atenciosamente,


Prof.ª Alice Helena Dutra Violante
Coordenadora do CEP

Anexo E: Seletor de Causa Básica do Sistema Federal.



> **DADOS DO FALECIDO**

Número da DO: **Tipo de Óbito** **Idade:** **Sexo:**

Parte I

| | Causa | Tempo |
|----|-----------------------------------|---|
| a- | <input type="text" value="R688"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> |
| b- | <input type="text" value="N189"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> |
| c- | <input type="text" value="E149"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> |
| d- | <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> |

Parte II

| Outros Fatores Patológicos | Tempo |
|----------------------------|---|
| <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> |

Causa Básica

| Causa Básica | Descrição |
|------------------------------|--|
| E142 | Diabetes mellitus não especificado – com complicações renais |
| Explicação | |
| Princípio Geral (E149) | |
| Regra C (E149 + N189 = E142) | |
| Banco de Dados | |
| E149 causa R688 | |
| E149 causa N189 | |
| Modificações de E149: | |
| AMC - N189 -> E142 | |

Anexo F: Descrição dos modelos estatísticos utilizados.

I) Análise de componentes principais:

A análise de componentes principais (PCA, do inglês *principal components analysis*) é um método multivariado, que parte de um conjunto de p variáveis originais, com o objetivo de: 1) obter um novo conjunto de variáveis não correlacionadas; 2) reduzir a dimensionalidade dos dados, de modo a obter um conjunto representativo e que retenha a maior quantidade possível da informação; e 3) a partir desse novo conjunto de variáveis, obter interpretação razoável para o fenômeno em estudo (Pereira e Rao, 2009). É de interesse que haja redundâncias no conjunto de variáveis originais. Quanto maior a redundância, maior a correlação (positiva ou negativa) entre as variáveis e, conseqüentemente, melhores serão os resultados. Nesse caso, o conjunto de variáveis originais poderá ser representado por um pequeno número de componentes principais (Manly, 2008).

II) Análise de sobrevida:

A técnica da análise de sobrevida é o método mais frequentemente utilizado para estudo de dados de naturezas diversas, desde a medicina, epidemiologia e saúde ambiental, até a criminologia, *marketing* e astronomia (Lee e Go, 1997).

A análise de sobrevida busca estudar fenômenos nos quais a variável de interesse (desfecho) é o tempo até que uma falha no sistema seja observada. A presença de censuras é comum nesse tipo de estudo, caracterizando-se pela impossibilidade de observar a ocorrência da falha. Nesse caso, sabe-se apenas que o tempo de sobrevida é superior ao tempo em que foi observada a censura.

Na pesquisa clínica, por exemplo, a falha pode ser a morte, ou um evento não fatal, ou a recidiva de uma doença. A censura, por sua vez, pode ser representada pela falta de acompanhamento do paciente, em virtude de desistência do tratamento ou mudança de cidade, ou, ainda, pela morte por motivo alheio ao objeto do estudo. Serão, também, considerados censurados todos os dados relativos aos indivíduos que permanecerem no estudo após o período de investigação.

É comum na pesquisa clínica a investigação do tempo de vida relacionado a uma única causa de morte. Entretanto, há modelos mais complexos em que a morte do indivíduo está relacionada a uma dentre várias possíveis causas apontadas no estudo. Esses modelos são denominados modelos de riscos competitivos. Como referência importante, recomenda-se Kalbfleisch e Prentice (1980). Basicamente, três funções são utilizadas em dados de sobrevivência: a função de sobrevida, a função de distribuição acumulada e a função de risco. A função de sobrevida $S(t)$ representa a probabilidade de um indivíduo sobreviver além de um tempo t :

$S(t) = P(T > t)$, onde T é uma variável aleatória não negativa, que mede o tempo até a ocorrência de falha ou de censura.

O complementar da função de sobrevida é a função de risco acumulada, que indica a probabilidade de uma falha ser observada até o tempo t :

$$F(t) = P(T \leq t) = 1 - S(t).$$

A função de risco (Cox e Oakes, 1984) representa o risco instantâneo da ocorrência de falha num pequeno intervalo de tempo Δt .

A modelagem de dados de sobrevida com observações censuradas deve incluir uma variável indicadora de censura, que assume o valor 1, caso a falha tenha sido observada, ou 0, em caso contrário (censura).

A presença de covariáveis é comum em dados de sobrevivência. Nesse caso, é interessante analisar o efeito das covariáveis sobre o tempo de sobrevida, bem como investigar se a interação entre elas é significativa. O modelo de riscos proporcionais de Cox (1972) pode ser utilizado para investigar tais associações. O modelo de riscos proporcionais (RP) assume que o vetor z tem um efeito multiplicativo na função de risco, impondo proporcionalidade entre as funções de risco e, conseqüentemente, uma limitação por não permitir o cruzamento das curvas.

O estimador limite-produto de Kaplan-Meier, ou simplesmente, estimador de Kaplan-Meier (Kaplan e Meier, 1958), é o mais utilizado e oferece maior vantagem computacional, por estar disponível em diversos pacotes estatísticos (Colosimo e Giolo, 2006). Esse estimador faz uma estimativa do tempo de sobrevivência considerando que a probabilidade de um indivíduo sobreviver até um determinado tempo t independe da probabilidade de sobrevida até cada um dos tempos precedentes.

Na pesquisa clínica com dados de sobrevida, é importante avaliar se um tratamento experimental é capaz de reduzir a mortalidade ou aumentar a sobrevida dos pacientes. Essa avaliação pode ser feita por meio da comparação da curva de Kaplan-Meier, correspondente ao grupo tratado com a nova terapia, com a do outro grupo, no qual um tratamento convencional ou um placebo tenha sido utilizado.

Vários testes estatísticos têm sido propostos para identificar se as diferenças observadas nas curvas de Kaplan-Meier são significantes. Dentre os diversos testes não paramétricos existentes, encontram-se os testes Log-rank (Cox, 1972; Mantel, 1966; Peto e Peto, 1972), Mantel-Haenszel (Mantel e Haenszel, 1959), Gehan (Gehan, 1965; Breslow, 1970), Tarone-Ware (Tarone e Ware, 1977) e Peto-Prentice (Peto e Peto, 1972; Prentice, 1978), testes esses que diferem apenas pela ponderação adotada. Cada teste tem como base uma tabela de contingência para cada tempo, t , no qual a ocorrência do evento tenha sido observada. Essa tabela leva em consideração o número de mortes (falhas) e o número de indivíduos em risco em cada grupo.

O teste Log-rank, também conhecido como teste Mantel-Cox, é o método mais amplamente utilizado para a comparação de curvas de sobrevida (Machin et al., 2006).

III) Árvores de decisão:

Os modelos não paramétricos de regressão, com múltiplas variáveis explicativas, sofrem com o problema da “dimensionalidade”. Ou seja, se o problema em análise envolver um número muito grande de variáveis independentes, torna-se difícil capturar as características relevantes, como, por exemplo, a influência das interações entre variáveis explicativas. Modelos paramétricos, como os modelos lineares generalizados ou os modelos aditivos generalizados, buscam identificar os principais efeitos nas variáveis dependentes e descartar quaisquer interações locais ou globais dessas variáveis. A árvore de decisão é uma técnica de classificação que, à primeira vista, impressiona o observador por dois aspectos básicos: visualização agradável ao lado da facilidade de interpretação; e sua capacidade de modelar as intrincadas distribuições de dados e, dessa forma, resolver muitos problemas oriundos de situações de pesquisa em que se trabalha com múltiplas variáveis, inter-relacionadas ou não, e em que se tem a intenção de classificar grupos.

III.1) Árvores de classificação:

O problema de classificação utiliza, em geral, um conjunto de medidas com a finalidade de predizer, de forma sistemática, a classe à qual o objeto ou caso em estudo pertence. O estudo de classificação pode ter como proposta básica a obtenção de um classificador acurado ou a identificação da estrutura preditiva do problema. Nesse caso, busca-se entender quais variáveis, ou interações de variáveis, são responsáveis pelo fenômeno em análise.

Os classificadores estruturados em árvores binárias são construídos mediante divisões sucessivas, de subconjuntos do espaço de medidas χ , em dois subconjuntos descendentes.

Para a construção de uma árvore binária, são necessários três elementos fundamentais: uma amostra de aprendizagem L ; uma regra de partição dos nós; e um critério de parada de divisão. Cada subconjunto terminal t representa uma partição de χ .

O classificador faz a predição da classe à qual o nó terminal pertence, atribuindo-lhe um rótulo (Breiman et al., 1984).

A ideia básica para a construção de uma árvore de classificação é fazer a partição de forma tal que os dados, em cada subconjunto de nós descendentes, sejam mais “puros” que seus antecessores.

O crescimento da árvore se dá, inicialmente, pela busca entre todos os dados candidatos a divisões para identificar aqueles que fornecem o maior decréscimo na impureza. O mesmo procedimento de busca é aplicado em cada um dos nós resultantes, e repetido, sucessivamente, nos nós subsequentes, até que uma regra heurística para interrupção do crescimento da árvore seja satisfeita.

Assim, o critério de parada de divisão será satisfeito quando nenhum decréscimo significativo na impureza de um nó t for identificado. Nesse caso, o processo de repartição do nó será interrompido, e o mesmo será considerado um nó terminal, ou seja, uma folha da árvore.

III.2) Árvore de sobrevida:

Os modelos baseados em árvore são amplamente utilizados em análise de sobrevivência, com dados censurados no tempo, sendo usados, particularmente, em aplicações biomédicas. Em geral, duas abordagens são utilizadas para a construção de árvores de sobrevivência. A primeira usa uma medida de homogeneidade dentro do nó, por exemplo, a distância entre a estimativa das curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier. A segunda abordagem é baseada em uma medida de separação entre os nós através de uma estatística de teste, para distinguir entre os tempos de sobrevivência (Hothorn et al. 2004).

IV) Modelos multinomiais:

Os modelos multinomiais constituem uma extensão dos modelos logísticos, sendo usados nos casos em que a variável resposta é nominal com mais de duas categorias. Caso essas categorias possuam uma ordenação, o modelo de regressão logística ordinal deverá ser utilizado.