

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Débora da Cruz Cerqueira

**Fatores preditivos de progressão da doença renal crônica em uma
coorte de crianças e adolescentes em tratamento conservador:
desenvolvimento de um modelo clínico preditivo de risco**

**Belo Horizonte
2012**

Débora da Cruz Cerqueira

**Fatores preditivos de progressão da doença renal crônica em uma
coorte de crianças e adolescentes em tratamento conservador:
desenvolvimento de um modelo clínico preditivo de risco**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Ciências da Saúde - Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Francisco José Penna**

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Tarcizo Afonso Nunes**

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: **Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha**

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: **Profa. Teresa Cristina AbreuFerrari**

Chefe do Departamento de Pediatria: **Profa. Benigna Maria de Oliveira**

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente: **Profa. Ana Cristina Simões e Silva**

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente: **Prof. Eduardo Araújo Oliveira**

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde Criança e do Adolescente: **Ana Cristina Simões e Silva – Coordenadora**
Cássio da Cunha Ibiapina –Titular

Eduardo Araújo de Oliveira -Titular

Francisco José Penna -Titular

Jorge Andrade Pinto -Titular

Ivani Novato Silva –Titular

Marcos José Burle de Aguiar –Titular

Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana –Titular

Michelle Ralil da Costa (Disc. Titular)

Marcela Guimarães Cortes (Disc. Suplente)

RESUMO

Objetivo: Este estudo de coorte retrospectivo longitudinal observacional foi realizado com o intuito de desenvolver um modelo de predição de risco para DRC terminal usando fatores demográficos, clínicos e laboratoriais de crianças e adolescentes com DRC (estadio II a IV) atendidos no Programa Interdisciplinar de referência de DRC em tratamento conservador.

Pacientes e Métodos: Foram incluídos no estudo 147 pacientes com idade entre 0 a 19 anos, admitidos no programa entre 1990 a 2008. As variáveis analisadas foram: a idade á admissão no programa, doença renal primária (nefrouropatas, glomerulopatas, doenças císticas e outras), sexo, etnia, taxa de filtração glomerular, proteinúria, pressão arterial, hematúria, nível sérico de cálcio, fósforo, paratormônio, score z de estatura, albumina, hemoglobina, pH e bicarbonato. O desfecho estudado foi a progressão para DRC terminal. Análise de sobrevida foi utilizada para avaliar o tempo até a ocorrência do evento de interesse. Foi desenvolvido um modelo preditivo para o desenvolvimento da DRC terminal. Para isso, foi utilizado o modelo de taxas de falhas proporcionais de Cox e a estatística C. Finalmente, foi desenvolvido um escore de risco prognóstico, utilizando cada variável relacionada à DRC.

Resultados: A mediana de sobrevida renal foi estimada 98,7 meses (IC95% = 68,7 – 129,6). A probabilidade de atingir DRC estágio 5 foi estimada 8% em 1 ano, 12% em 2 anos, 28% em 5 anos e 52% em 10 anos. No final do seguimento, 72 pacientes (49%) atingiram o estágio 5 de DRC. Na análise multivariada, três variáveis mantiveram uma associação independente com a progressão da DRC para o estágio terminal: creatinina sérica na admissão (Hazard ratio, HR, 2,067, IC95% = 1,620 - 2,628, P < 0,001), Proteinúria grave (HR, 2,825, IC95%, 1,184 - 6,744, P = 0,019) e glomerulopatia como doença renal primária (HR, 2,318, IC95%, 1,008 - 5,327, P = 0,048). Dessa maneira, foi atribuído um escore de risco para cada um dos 147 pacientes. Esse escore individual variou de 0 para pacientes sem fatores de risco e com creatinina sérica < 1,11 mg/dl até 26,5 para aqueles pacientes com todos os fatores de risco e creatinina sérica na admissão > 2,54 mg/dl. Assim, foi construído um escore de risco, estratificando-se os pacientes em três categorias: baixo risco (0-3), médio risco (3,1-9) e alto risco (9,1 – 26,5). As medianas estimadas de sobrevida renal para o grupo de alto, médio e baixo

risco foram respectivamente de 24 meses (IC95% = 13,6 – 34,9), 89,4 meses (IC95% = 69,0 – 109,7) e 181,5 (IC95% = 123,6 – 239,3). A acurácia do modelo foi considerada boa pela estatística c, com uma área sob a curva de 0,84 (IC95% = 0,77 – 0,92).

Conclusão: Este estudo propõe um modelo de predição de risco de progressão da DRC através de exames que são rotineiramente solicitados em consultas ambulatoriais individualizadas em crianças e adolescentes em qualquer estágio da DRC em que se encontram propiciando assim uma melhor conduta em caso de necessidade de terapia de substituição renal.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica, crianças e adolescentes, modelo de predição de risco

ABSTRACT

Objective: This retrospective cohort study was observational longitudinal carried out in order to develop a model to predict risk for CKD terminal using demographic, clinical and laboratory features of children and adolescents with CKD (stage II to IV) treated at the Interdisciplinary Program Reference CKD on conservative treatment.

Patients and Methods: The study included 147 patients aged 0-19 years admitted to the program between 1990 to 2008. The variables analyzed were: age be admitted to the program, primary renal disease (uropathies, glomerulonephritis, cystic disease and others), gender, ethnicity, glomerular filtration rate, proteinuria, blood pressure, hematuria, serum calcium, phosphorus, parathyroid hormone, height z score, albumin, hemoglobin, pH and bicarbonate. The outcome variable was the progression to CKD terminal. Survival analysis was used to assess the time until the occurrence of an event of interest. We have developed a predictive model for the development of CKD terminal. For this, we used the model of failure rates and the Cox proportional statistical C. Finally, we developed a prognostic risk score, using each variable related to CKD.

Results: The median renal survival was estimated 98.7 months (95% CI = 68.7 to 129.6). The probability to reach CKD stage 5 was estimated 8% at 1 year, 12% at 2 years, 28% at 5 years and 52% in 10 years. At the end of follow-up, 72 patients (49%) reached stage 5 CKD. In multivariate analysis, three variables remained independently associated with a progression of CKD to end stage: serum creatinine on admission (hazard ratio, HR 2.067, 95% CI = 1.620 to 2.628, $P < 0.001$), severe proteinuria (HR, 2.825, 95% CI, 1.184 to 6.744, $P = 0.019$) and nephropathy as primary renal disease (HR 2.318, 95% CI, 1.008 to 5.327, $P = 0.048$). Thus, it was assigned a risk score for each of the 147 patients. This score ranged from 0 to individual patients without risk factors and serum creatinine < 1.11 mg / dl to 26.5 for those patients with all risk factors on admission and serum creatinine > 2.54 mg / dl. Thus was constructed a risk score, stratifying patients into three categories: low risk (0-3), medium risk (3.1 to 9) and high risk (9.1 to 26.5). The estimated median renal survival for the group of high, medium and low risk were respectively 24 months (95% CI = 13.6 to 34.9), 89.4 months (95% CI = 69.0 to 109.7) and 181.5 (95% CI = 123.6 to 239.3). The accuracy of the model was considered good by the c statistic, with an area under the curve of 0.84 (95% CI = 0.77 - 0.92).

Conclusion: This study proposes a model to predict risk of progression of CKD through tests that are routinely requested in individual outpatient visits in children and adolescents at any stage of CKD in which they are providing a better behavior in case of need for therapy renal replacement.

Keywords: Chronic Kidney Disease, children and adolescents, risk prediction model

*Dedico este trabalho aos meus pais,
Maria Luiza e Othoniel
Ao meu eterno namorado, Alexandre
E aos meus filhotes Marina e João Pedro.*

***“ SE EU VI MAIS LONGE, FOI POR
ESTAR DE PÉ SOBRE OMBROS
GIGANTES”***

Isaac Newton

AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar sempre comigo nos grandes momentos de minha vida.

Ao Professor Eduardo Araújo de Oliveira, pela sua grande dedicação e contribuição á ciência, pessoa pela qual tenho grande admiração e respeito. Seus ensinamentos são de grande importância á minha vida acadêmica. Obrigada pelo estímulo.

À Dra Cristina Maria Bouisson Morais Soares, pelo trabalho belíssimo que realiza conduzindo com grande competência e dinamismo o "Programa Interdisciplinar de Assistência a Crianças e Adolescentes portadores de Doença Renal Crônica em tratamento conservador" da Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG. Seu trabalho e seus conhecimentos me conduziram para a construção deste estudo.

Ao professor José Maria Penido e a professora Eleonora Moreira Lima, mestres que me introduziram nos estudos da nefrologia pediátrica, seus ensinamentos me incentivaram a conduzir um trabalho com prazer e dedicação.

Aos profissionais do "Programa Interdisciplinar de Assistência a Crianças e Adolescentes portadores de Doença Renal Crônica em tratamento conservador" da Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG: Mônica Canhestro, Marilene Moreira, Andréa Marques Chiaretti Munair, Vanessa Rodrigues da Silva. Com vocês aprendo o grande valor do trabalho em equipe.

As crianças e adolescentes com doença renal crônica, atendidos no "Programa Interdisciplinar de Assistência a Crianças e Adolescentes portadores de Doença Renal Crônica em tratamento conservador" da Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG e aos seus familiares que acreditam no trabalho conduzido pelo grupo.

À nutricionista do programa; Vanessa Rodrigues da Silva, sua dedicação á tudo que faz encanta á todos que convivem com esta profissional. Nossa amizade que neste programa se iniciou nos traz grandes conquistas e aprendizados.

AGRADECIMENTOS

À querida amiga e companheira Cristiane Nahas, seu apoio incondicional em tudo o que faço e sua lembrança em todos os momentos me trazem grande conforto. Sua dedicação aos estudos me incentiva a sempre continuar. Obrigada.

À Dra Gilce Moura Oliveira, amiga obrigada pela oportunidade de conviver com você no IPSEMG.

Às amigas queridas que fiz ao ingressar ao Hospital das Clínicas-UFMG, Roberta Salum, Fernanda Ribeiro, Lorena Maia, Mariana Vasconcellos, Mariana Guerra e Cristiane Dias as nossas trocas de experiência me torna uma profissional cada vez melhor.

Aos professores e demais membros da Unidade de Nefrologia Pediátrica da UFMG: Ana Cristina Simões e Silva, Luís Sérgio Bahia Cardoso, Débora Marques Miranda, Maria Goretti Penido, Mônica Vasconcellos, Marcelo Tavares e Sérgio Veloso Brant Pinheiro, pela convivência e pelo grande aprendizado.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANZDATA	Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry
BRA	Bloqueador dos receptores da angiotensina
CAKUT	Anomalias congênitas dos rins e das vias urinárias
CIUR	Crescimento Intra-uterino Retardado
CkiD	Chronic Kidney Disease in Children Prospective Cohort Study
DRC	Doença Renal Crônica
FGF 23	Fator de crescimento de fibroblastos 23
GESF	Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC/UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IECA	Inibidor da enzima de conversão da Angiotensina
ITALKID	<i>Registro Pediatrico Dell'Insufficienza Renale Cronica</i>
K/DOQI	Kidney disease Outcomes Quality Initiative
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study
NKF	National Kidney Foundation
OR	Odds Ratio
pmp	Por milhão de população
PTH	Paratormônio

RFG	Ritmo de Filtração Glomerular
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SHU	Síndrome Hemolítico Urêmica
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
TNF	Fator de Necrose Tumoral
USRDS	United States Renal Data System

SUMÁRIO

1. Introdução	15
2. Revisão Bibliográfica	
2.1 Conceito	17
2.2 Causas de DRC	18
2.3 Epidemiologia	19
3. Fatores de Progressão da DRC	
3.1 Hipertensão arterial	22
3.2 Proteinúria	24
3.3 Anemia	26
3.4 Acidose metabólica	28
3.5 Fatores nutricionais	29
3.6 Fatores relacionados ao Metabolismo de Cálcio e do Fósforo	30
4. Referências Bibliográficas	32
5. Objetivos	
5.1 Geral	40
5.2 Específico	40
6. Metodologia	
6.1 Desenho do estudo	41
6.2 Pacientes e Métodos	41
6.3 Análise Estatística	44
7. Resultados	46
8. Discussão	56
9. Conclusão	61
10. Referências Bibliográficas	62

Introdução

Introdução

A doença renal crônica (DRC) é de caráter progressivo e têm se tornado um problema de saúde cada vez mais prevalente na população mundial. Apesar de a população pediátrica representar um menor número de pacientes com DRC em relação à população adulta, este grupo representa um desafio, por apresentar, além daquelas complicações comuns aos adultos, características únicas, decorrentes das manifestações da doença em seres em crescimento e em desenvolvimento neurológico, emocional e de sua inserção social. A DRC afeta praticamente todos os sistemas e órgãos e ao fazê-lo tem um grande impacto não só sobre a mortalidade, mas também na qualidade de vida destas crianças. (Michel Baum,2011)

Além disso, a taxa de mortalidade em crianças portadoras de DRC em tratamento dialítico é 30 a 150% maior do que a da população pediátrica geral e a expectativa de vida para uma criança de zero a quatorze anos em diálise é de somente 20 anos (McDonald and Craig 2004). O diagnóstico precoce e a apropriada abordagem terapêutica tornam-se, pois, essenciais e para tal, o conhecimento da epidemiologia da DRC e de suas manifestações clínicas é importante para que se atinja a população em risco e se efetue as prevenções primária, secundária e terciária. Atualmente, várias intervenções estão disponíveis para retardar a progressão da doença renal crônica e postergar ou mesmo evitar a terapia de substituição renal reduzindo com isso o sofrimento dos pacientes e os custos financeiros associados á DRC.

Esse trabalho começou a ser delineado com o intuito de verificar o curso clínico dos pacientes com DRC em tratamento conservador. Diante dessa primeira proposta de trabalho, surgiu a ideia de desenvolver um modelo preditivo de desfechos (DRC estágio 5 e óbito) baseado nos possíveis fatores de risco individuais. Assim, através de um estudo de coorte retrospectivo, longitudinal, observacional este trabalho teve como objetivo avaliar os fatores de progressão da DRC em uma população de crianças e adolescentes entre 0 a 19 anos inscritos no "Programa Interdisciplinar de Assistência a Crianças e Adolescentes portadores de Doença Renal Crônica em tratamento conservador" da Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG. Além disso, após a identificação dos fatores associados a progressão da DRC, foi desenvolvido um modelo clínico preditivo de evolução dos pacientes em tratamento conservador para o estágio 5 de DRC, ou seja, da necessidade de terapia de substituição da função renal.

REVISÃO BIBLIOGRÀFICA

Revisão

1) Conceito:

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome clínica decorrente da lesão renal progressiva e irreversível das funções glomerulares, tubulares e endócrinas dos rins. Para uma melhor padronização clínica a National Kidney Foundation (NKF), em 2002, através de seu documento *Kidney disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* definiu a DRC baseada nos seguintes critérios:

- Lesão presente por um período igual ou superior a 3 meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição do RFG, manifestada por anormalidades patológicas ou marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou nos exames de imagem.
- RFG $<60 \text{ mL/min/73 m}^2$ por um período superior á 3 meses, com ou sem lesão renal.

Baseado nesta definição, o grupo de trabalho que desenvolveu o K/DOQI propôs a seguinte classificação para a DRC: (tabela 1)

Tabela 1 Estágios da DRC (definida pelo NKF)

<i>Estágio</i>	<i>Descrição</i>	<i>RFG</i> <i>(mL/min/73 m²)</i>
1	Lesão renal com RFG normal ou aumentado	> 90
2		60-89
3	Lesão renal com redução leve do RFG	30-59
4	Redução moderada do RFG	15-29
5	Redução grave do RFG Falência renal terminal	<15 ou diálise

NKF = National Kidney Foundation; RFG = ritmo de filtração glomerular

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

A classificação do K/DOQI não se aplica a crianças menores de 2 anos de idade porque os valores do ritmo de filtração glomerular variam nos dois primeiros anos de vida de acordo com a faixa etária conforme mostrado na tabela 2.

Tabela 2- Ritmo de Filtração Glomerular (RFG), por faixa etária, em ml/min/1,73m²)

<i>Idade</i>	<i>RFG (mL/min/1,73m²)</i>	<i>Amplitude</i>	<i>Creatinina plasmática (mg/dL)</i>
Nascimento	39	17 -60	1,1
3 meses	58	30-86	0,4
6 meses	77	39-114	0,45
12 meses	103	49-157	0,5
2 a 12 anos	127	89-191	0,5-0,7
Adulto feminino	119	89-191	0,85
Adulto masculino	127	89-191	0,95

2) Causas de DRC

A DRC é de etiologia diversificada, sendo as malformações congênitas dos rins e trato urinário; que incluem as hipoplasias/displasia renais, as nefropatias obstrutivas congênitas, a nefropatia do refluxo, a bexiga neurogênica, as displasias multicísticas dos rins e a síndrome de prune belly, as causas mais comuns de doença renal crônica em crianças. (Susan E. Ingraham and Kirk M. McHugh,2011). Outras causas de DRC na infância incluem a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), a síndrome hemolítico urêmica (SHU), e as nefropatias hereditárias como a doença de Alport.(Foreman JW, Chan JC ,1988). Apesar da DRC secundária a diabetes ocorrer geralmente na fase adulta, as lesões estruturais começam na infância.Outro fator que tem colaborado para o aumento da diabetes tipo 2 na infância é o aumento da obesidade infantil. (Drummond K, Mauer M, 2002)

Em um relatório recente do NAPRTCS de 2009 (Estudo colaborativo Norte-Americano de transplantes renais pediátricos),as principais causas de DRC relacionadas foram as uropatias obstrutivas com 20,7% seguida das hipodisplasias renais com 17,3% e a nefropatia do refluxo com 8,4%. As glomerulopatias foram responsáveis por 13,5% dos casos.(North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study(NAPRTCS) (2009) 2009 Annual report. The EMMES Corporation,Rockville,MD)

A distribuição das causas varia com a faixa etária e entre as diversas etnias.As anomalias congênitas e do trato urinário e as nefropatias hereditárias predominam nos pacientes mais jovens, as glomerulopatias são a principal causa nas crianças maiores de 12 anos de idade. A glomeruloesclerose segmentar e focal foi três vezes mais comum em negros do que em brancos neste registro norte-americano. (North American

Pediatric Renal Transplant Cooperative Study(NAPRTCS) 2009 Annual report. The EMMES Corporation,Rockville,MD). Em países desenvolvidos tem-se reduzido os casos de glomerulonefrites agudas em virtude das melhores condições de saneamento básico e da menor exposição da população a antígenos nefritogênicos.

Dados do ANZDATA de 2008, que é um registro de pacientes portadores de doença renal crônica em fase dialítica da Austrália e Nova Zelândia, relataram que as glomerulopatias totalizaram 31,1% das causas de DRC, enquanto as hipodisplasias e a nefropatia de refluxo totalizaram 26%.(Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, 2008)

Um estudo multicêntrico publicado em 2010 com pacientes belgas menores de 20anos com DRC com taxa de filtração glomerular menor do que 60ml/min/73m² constatou que 59% das causas de DRC foram as anomalias congênitas dos rins e trato urinário(CAKUT). (Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, Van Damme-Lombaerts R,Godefroid N, Ghuysen MS, Van Hoeck K, Raes A, Janssen F, Robert A , 2010)

3) Epidemiologia

A incidência de doença renal em fase dialítica em crianças tem aumentado ao longo das últimas duas décadas. De acordo com o USRDS, o número de pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal não mudou substancialmente nos últimos 30 anos, mas o número de pacientes que receberam transplantes renais tem aumentado.

No total, a incidência de pacientes pediátricos com doença renal em fase dialítica aumentou quase duas vezes, enquanto a prevalência aumentou quatro vezes nos últimos 30 anos. Embora as perspectivas para os pacientes pediátricos com doença renal em estágio final sejam melhores do que a doença renal em adultos, há 20% de mortalidade em 5 anos em pacientes pediátricos em diálise. (Michel Baum,2011).

Doentes transplantados pediátricos tem melhor sobrevida, mas ainda têm uma mortalidade de 5% em 5 anos. A Doença renal crônica afeta praticamente todos os sistemas e órgãos e ao fazê-lo tem um grande impacto não só sobre a mortalidade, mas também na qualidade de vida destas crianças. (Michel Baum,2011) A longo prazo a sobrevida de crianças com estágio final de DRC tem melhorado nos últimos 25 anos, mas a mortalidade é ainda muito alta, cerca de 30 vezes maior do que a esperada para a idade.(Groothoff JW ,2005)

Dados epidemiológicos acerca da DRC no Brasil são escassos, não se conhecendo nem a incidência nem a prevalência exatas. De acordo com o RELATÓRIO DO CENSO BRASILEIRO DE DIÁLISE de 2010 o número total de pacientes em tratamento dialítico no Brasil vem aumentando gradualmente ao longo dos anos, de 42.695 em 2000 a 92.091 em 2010. Mais da metade desses pacientes encontrava-se na região Sudeste. A taxa de prevalência de tratamento dialítico em 2010 era de 483 pacientes por milhão da população (pmp), variando por região entre 265 pacientes pmp na região norte a 591 pacientes pmp na região sudeste. O número estimado de pacientes que iniciaram tratamento em 2010 no Brasil foi de 18.972, correspondendo a uma taxa de incidência de 99,5 pacientes pmp. O percentual de pacientes em diálise com idade menor ou igual a 18 anos foi de 1,6%, e maior ou igual a 65 anos foi de 30,7%, sendo que 57% destes pacientes eram do sexo masculino.(Sesso,Lopes et al.2010)

Fatores de progressão da DRC

Diante deste cenário, qualquer intervenção médica que possa impedir a progressão da DRC torna-se extremamente importante. Existem vários fatores de risco ou marcadores envolvidos na progressão da DRC. Estes marcadores podem ser modificáveis ou não modificáveis; dentre os não modificáveis incluem-se os fatores genéticos, a raça, idade, o sexo, fatores relacionados as condições do nascimento e a doença de base. Há evidências clínicas de que a progressão da DRC é mais rápida entre os pacientes idosos, os de sexo masculino e os afro-descendentes. (A Meguid El Nahas, Aminu K Bello, 2005)

Uma série de estudos epidemiológicos têm analisado a interação entre gênero e doenças renais crônicas. Berg et al demonstraram que o declínio fisiológico da função renal durante o envelhecimento em mulheres saudáveis é significativamente mais lento do que em homens saudáveis. (Berg UB, 2006)

Uma análise retrospectiva com 4166 crianças norte-americanas com estagio entre 2 a 4 da DRC com causas de diferentes etiologias identificou uma associação entre progressão da DRC e sexo masculino. (Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, Martz K, Wong CS 2010)

Quando se aborda a progressão da doença renal em relação a doença de base, neste mesmo estudo, os pacientes com DRC resultante de doença ou lesão glomerular tem sido associado a um declínio acelerado na função renal em comparação com pacientes com DRC resultantes de patologias não glomerulares, geralmente causadas por anormalidades urológicas. (Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, et al, 2010)

Um estudo italiano publicado em 2011 indica que crianças com crescimento intra-uterino retardado (CIUR) têm um risco maior de espessamento da parede da aorta e proteinúria glomerular, que pode contribuir para doença cardiovascular e doença renal na vida adulta. (Zanardo V, Fanelli T, Weiner G, Fanos V, Zaninotto M, Visentin S, Cavallin F, Trevisanuto D and Cosmi E, 2011)

Faz-se então necessário as intervenções nos fatores de progressão que são modificáveis. Dentre eles a hipertensão arterial, a proteinúria, os distúrbios ácido-básico, a anemia, os distúrbios metabólicos e os fatores dietéticos.

Hipertensão Arterial

Desde os anos 70, quando Mogensen et al demonstraram que a terapia anti-hipertensiva retardava o declínio da TFG em pacientes com nefropatia diabética tipo 1 que a hipertensão arterial tem sido identificada como um dos principais determinantes de progressão da doença renal crônica. (Mogensen CE., 1976).

Um estudo publicado em 2003 com afro-americanos não diabéticos portadores de hipertensão arterial e doença renal com clearance de creatinina entre 65 e 20mL/min per 1.73 m²) com idade entre 18 a 70 anos revelou o benefício significativo da terapia anti-hipertensiva com o uso do inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) em comparação com o uso de um bloqueador de canal de cálcio ou um betabloqueador em reduzir o declínio do ritmo de filtração glomerular, a falência renal e o risco de morte. (GASSMAN JJ, GREENE T, WRIGHT JR JT., AGODOA L, BAKRIS G, BECK GJ, DOUGLAS J, JAMERSON K, LEWIS J, KUTNER M, RANDALL OS, WANG S, AND The AASK Group,2003)

Dados do CKiD, que é um estudo de coorte observacional prospectivo de crianças com DRC leve a moderada de 43 centros de nefrologia pediátrica da América do Norte indicam que a hipertensão arterial é altamente prevalente nestes pacientes. Trinta e sete por cento das crianças com DRC analisadas tinham pressão arterial sistólica ou diastólica elevadas, ou seja, acima do percentil 95 e trinta e nove por cento destas crianças não estavam em uso de anti-hipertensivos. (Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh RS, Furth SL, Warady BA. 2008)

O dano renal associado a hipertensão arterial essencial é identificado como nefrosclerose. Dois padrões clínico-patológicos de nefrosclerose têm sido descritos; um deles é a nefrosclerose maligna que está associada com hipertensão maligna e caracterizada por necrose fibrinóide e hiperplasia da camada íntima do vaso.(MARÍN R, GOROSTIDI M, POBES A,2002). A outra denomina-se nefrosclerose benigna cujas características histopatológicas incluem mudanças microvasculares que podem levar a danos glomerular, glomeruloesclerose, atrofia tubular e fibrose intersticial. (FREEDMAN BI, ISKANDAR SS, APPEL RG,1995) e (BLEYER AJ, APPEL RG, 1999).

Registros dos Estados Unidos e da Europa relatam que a nefropatia diabética e a nefrosclerose são as principais causas de falência renal naqueles países.O mesmo estudo demonstrou que afro-americanos apresentavam glomeruesclerose, fibrose

intersticial e elevados níveis de creatinina sérica mais jovens nas biópsias analisadas quando comparados com caucasianos. Caucasianos parecem apresentar alterações de esclerose relacionadas ao envelhecimento. (RAFAEL MARÍN, MANUEL GOROSTIDI, FRANCISCO FERNÁNDEZ-VEGA, and RAFAEL ALVAREZ-NAVASCUES, 2005)

A hipertensão arterial sistêmica, promove um dano na autoregulação arteriolar intrarenal causando uma hipertensão intraglomerular o que leva à proteinúria e ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA). (RAFAEL MARÍN, MANUEL GOROSTIDI, FRANCISCO FERNÁNDEZ-VEGA, and RAFAEL ALVAREZ-NAVASCUES, 2005)

Recentemente novos componentes do SRAA foram descobertos, como o PRR, ECA2, Ang(1-7) e o receptor Mas. (Simões e Silva AC, Flynn JT 2011). Um estudo publicado em 2006 por Simões e Silva et al. demonstrou um aumento significativo no plasma de Ang(1-7) e Ang II em crianças e adolescentes hipertensos com DRC estágio 3 em comparação com pacientes normotensos com mesmo estágio de disfunção renal. Porém uma elevação mais pronunciada nos níveis de Ang(1-7) foi observada nos pacientes com falência renal terminal. (Simões e Silva AC, Diniz JS, Pereira RM, Pinheiro SV, Santos RAS, 2006)

Diversos estudos publicados entre adultos e crianças portadores de DRC, demonstraram que, os pacientes com hipertensão arterial em comparação com pacientes normotensos estão associados com um declínio mais rápido da função renal. (Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, Alberti D, Graziani G, Bucciante G, Redaelli B, Giangrande A. 1996) e (Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J, 1996) e (Mitsnefes M, Ho PL, McEnery PT. NAPRTCS, 2003) e (Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. 1997)

Os resultados do estudo ESCAPE enfatizam a importância da pressão arterial elevada tanto como um fator de risco independente como um alvo a ser considerado no tratamento para evitar a progressão da DRC pediátrica controle intensivo e estrito da pressão arterial nas crianças com doenças glomerulares pode ter um grande impacto na sobrevivência renal. (Wuhl E, Mehls O, Schaefer F, and the ESCAPE Trial Group)

Assim, a abordagem terapêutica da hipertensão arterial poderá impedir a progressão da doença renal e a ocorrência de eventos cardiovasculares. De acordo com as recomendações do KDOQI para a população adulta, publicada em 2004 a pressão

arterial deve ser inferior a 130/80mm Hg em pacientes não diabéticos e com proteinúria inferior a 1g em 24hs e menor que 125/75mm Hg em pacientes diabéticos e com proteinúria acima de 1g em 24 hs. (K/DOQI, 2004)

Proteinúria

Além da hipertensão arterial, a proteinúria também tem sido considerada fator importante na progressão da doença renal crônica. Portanto a redução da proteinúria deve ser considerada como um fator alvo na terapia renoprotetora.

O aumento da proteína urinária provoca lesão de células tubulares levando à inflamação intersticial e fibrose.(Eddy AA,2005) A proteinúria também provoca apoptose em células tubulares proximais levando a uma atrofia extensa destas células principalmente nas doenças glomerulares crônicas.(Erkan E, Devarajan P, Schwartz GJ,2007)

Estudos em humanos, tanto na população adulta como na pediátrica demonstraram que a proteinúria é considerada um fator de risco independente para mais rápido declínio da função renal. (Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifert JL,1995).

Em um estudo em nossa Unidade, Soares et al. mostraram que, após ajustamento multivariado com variável tempo-dependente, três variáveis foram identificadas como preditoras de DRC estágio 5: proteinúria como co-variável tempo-dependente (Hazard Ratio, HR, = 1.9, P = 0.041), DRC estágio 4 (HR = 2, P = 0.0086) e albumina sérica <3.5 g/dl (HR = 2.6, P = 0.0015). (Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Oliveira GR, Canhestro MR, Colosimo EA, Simoes e Silva AC, Oliveira EA)

Dados do estudo do CKiD demonstraram que o nível de proteinúria tende a ser maior quanto menor o ritmo de filtração glomerular independente da causa da DRC. Outros fatores que foram associados a proteinúria foram etnia e causa glomerular da DRC. Além disso, entre os pacientes com causas glomerulares da DRC, os que referiram ingestão de IECA ou BRA tenderam a ter níveis significativamente menores de proteinúria em comparação com aqueles que não fizeram uso destes medicamentos.(Wong CS, Pierce CB, Cole SR, Warady BA, Mak RH, Benador NM, Kaskel F, Furth SL, Schwartz GJ. 2009).

Estudos em pacientes com DRC diabéticos e não diabéticos mostraram que terapia renoprotetora com IECA e BRA (bloqueador dos receptores de angiotensina) limitaram o declínio da taxa de filtração glomerular a medida que reduziram a proteinúria. (Apperloo AJ, Zeeuw D, Jong PE, 1997) e (Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH, 1994) e (Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL, 1995)

Um estudo publicado em 2008 com pacientes com doença renal crônica em uso de terapia com IECA e BRA em associação com estatinas demonstrou que a redução da proteinúria acarreta redução no declínio do ritmo de filtração glomerular e consequente menor incidência de DRC terminal em comparação com pacientes com DRC em terapia convencional. (Ruggenti P, Peticucci E, Cravedi P, Gambarà V, Costantini M, Sharma SK, Perna A, Remuzzi G. 2008)

Um outro estudo envolvendo crianças italianas com hipodisplasia renal com ou sem anormalidades urológicas, menores de 20 anos com clearance de creatinina menor que 90 mL/min por 1.73 m², cadastradas em um banco de dados do Projeto Italkid, um Registro de base populacional de DRC, concluiu que, o tratamento com IECA não modificou significativamente a progressão natural da nefropatia nestas crianças. A hipodisplasia renal compreende 2/3 dos pacientes com doença renal crônica neste banco de dados e cursaram com pouca ou nenhuma proteinúria. Provavelmente o efeito renoprotetor dos IECA se deve a ação sobre a proteinúria, logo os pacientes com doenças glomerulares que cursam com proteinúria nefrótica seriam os mais beneficiados com o uso dos IECA. (Ardissino G, Viganò S, Testa S, Daccò V, Paglialonga F, Leoni A, Belingheri M, Avolio L, Ciofani A, Claris-Appiani A, Cusi D, Edefonti A, Ammenti A, Cecconi M, Fede C, Ghio L, La Manna A, Maringhini S, Papalia T, Pela I, Pisanello L, Ratsch IM, 2007)

Em um estudo europeu multicêntrico prospectivo com pacientes pediátricos revelou que uma PA sistólica superior a 120 mmHg, assim como uma proteinúria moderada de 50 mg/kg/dia são fatores de risco para progressão da DRC mesmo estando os pacientes em restrição protéica. (Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O 1997)

Anemia

Outro fator que colabora para a progressão da DRC é a anemia, que de acordo com o K/DOQI se inicia no estágio 3 da DRC e é em grande parte devido a uma produção inadequada de eritropoetina. Outras causas potenciais para a ocorrência de anemia relatadas são: a deficiência nas reservas de ferro, síndromes inflamatórias, infecções, diminuição da sobrevivência das hemácias, inibição da eritropoiese por toxinas urêmicas, perdas sanguíneas, uso de IECA e hiperparatireoidismo.(Abensur H, 2004)

De acordo com uma revisão do NAPRTCS de 2010, a prevalência da anemia entre as crianças com DRC em estágio 3 entre 1640 pacientes foi de 73%, sendo que os mais velhos e os com menor ritmo de filtração glomerular apresentavam maior risco para anemia, no entanto não foi associado um risco aumentado em afro-americanos ou crianças hispânicas. Além disso, o uso de medicação anti-hipertensiva foi associada com risco aumentado para a ocorrência de anemia. (Atkinson MA, Martz K, Warady BA, Neu AM, 2010)

Vários estudos têm encontrado associação entre pacientes pediátricos portadores de DRC em tratamento conservador ou em diálise com anemia (hematócrito menor que 33%) a um aumento no risco de morbidade e mortalidade, sendo que quanto menor o ritmo de filtração glomerular maior a chance de morbi-mortalidade.(Staples AO, Wong CS, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, Martz K, Greenbaum LA, 2009) e (Fadowski JJ, Pierce CB, Cole SR, Moxey-Mims M, Warady BA, Furth SL, 2008) e (Amaral S, Hwang W, Fivush B, Neu A, Frankenfield D, Furth S ,2006)

A anemia da DRC está associada com prejuízo da função neurocognitiva, a alterações cardíacas por hipertrofia ventricular esquerda e a limitações em desempenhar atividades físicas.(Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ,1998)

Além disso, a correção da anemia com eritropoetina tem sido associado com uma variedade de efeitos benéficos em crianças, incluindo a melhoria da qualidade de vida, do apetite, da capacidade em praticar atividades físicas e na pontuação Wechsler de inteligência.(Burke ,1995) e (Montini G, Zacchello G, Baraldi E, Zanconato S, Suppiej A, Fabris F, Andreetta B, PavanelloL, Zacchello F, 1990)

O tratamento da anemia da DRC com eritropoetina diminui a hipóxia e o stress oxidativo prevenindo com isso o desenvolvimento de fibrose intersticial e destruição de

células tubulares. Tem um efeito protetor direto sobre as células tubulares por meio de suas propriedades anti-apoptóticas. Tem a capacidade de ajudar a manter a integridade do interstício capilar através de seus efeitos nas células endoteliais. (Rossert J, Froissart M, Jacquot C, 2005)

Três estudos clínicos prospectivos demonstraram a associação entre correção da anemia da DRC e redução da progressão da DRC. O estudo publicado em 1994 com 83 pacientes com DRC grave com taxa de filtração glomerular (TFG) de 10ml/min e anemia grave com média de hematócrito de 26,8% demonstrou que os pacientes que foram tratados com eritropoetina e que atingiram o valor de hematócrito alvo alcançaram um declínio da TFG três vezes menor que no grupo controle. (ROTH D, SMITH RD, SCHULMAN G, *et al*, 1994). Um segundo estudo publicado em 1997, com 73 pacientes com anemia grave com média de hematócrito de 27,4% e TFG de 18,2ml/min demonstrou que 42% dos pacientes que receberam eritropoetina aumentaram seu hematócrito para 33% a 35%. A creatinina sérica após 36 semanas de seguimento dobrou em 90% do grupo controle que não utilizou a eritropoetina e em 52% dos pacientes tratados com eritropoetina e que alcançaram o hematócrito alvo. Além disso, enquanto 64% dos pacientes no grupo controle necessitaram diálise apenas 33% daqueles do grupo em tratamento com eritropoetina necessitaram de diálise. (KURIYAMA S, TOMONARI H, YOSHIDA H, *et*, 1997)

O terceiro estudo publicado em 2004 com 84 pacientes com nefropatia não diabética com proteinúria menor que 2g/dia e hemoglobina entre 9 e 11,6 foram alocados em grupos para receberem tratamento com eritropoetina. O grupo em tratamento com eritropoetina aumentou sua hemoglobina para 13 e teve uma evolução mais lenta para DRC terminal com um declínio mais lento de sua função renal.

(GOUVA C, NIKOLOPOULOS P, IOANNIDIS JP, SIAMOPOULOS KC, 2004)

Idealmente a terapia para prevenção da anemia deveria ocorrer precocemente, antes de iniciar a diálise e no início da DRC, após a queda do nível ideal de hemoglobina.

Acidose metabólica

A acidose metabólica é uma complicação relativamente comum em pacientes com DRC, principalmente naqueles pacientes que se encontram no estágio 3 da DRC, ou seja com taxa de filtração glomerular abaixo de 60ml/min/ 1.73 m² (Kraut JA, Kurtz I., 2005)

De acordo com as recomendações do KDOQI, pacientes maiores de 2 anos de idade devem manter níveis de bicarbonato igual ou maior do que 22mEq/L, já nos recém-nascidos e lactentes os níveis ideais de bicarbonato são igual ou maiores que 20mEq/L.

Na DRC grave a acidose é em decorrência da uremia, devido á diminuição da excreção renal de amônia e de outros ácidos e a diminuição da reabsorção do bicarbonato filtrado, na DRC leve e moderada pode aparecer em decorrência de uma tubulopatia.(Chan JCM, Goplerud JM, Papadopoulou ZL,Novello AC et al 1981)

Independente de suas causas, as consequências deste estado de acidose no organismo são várias; desde alterações no metabolismo das proteínas por ativação do catabolismo dos cetoácidos e da via ubiquitina-proteazome até um aumento da produção de corticosteróides e efeitos supressivos intensos no eixo do hormônio somatotrófico acarretando com isso um déficit no crescimento estatural em crianças e adolescentes, perda de massa óssea e muscular, balanço nitrogenado negativo e aceleração na progressão da DRC devido anormalidades hormonais e celulares. (Mitch WE. 1997)

Alguns estudos em camundongos sugerem associação de acidose metabólica da DRC com aumento da proteinúria, fibrose tubulointersticial e aceleração no declínio da função renal. (Gadola L, Noboa O, Marquez MN. 2004) e (Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH, 1985) e (Torres VE, Cowley BD, Branden MG, et al, 2001)

Em um estudo recente de coorte com 134 pacientes adultos com DRC estágio 4 com nível sérico de bicarbonato entre 16 a 20mmol/l tratados com suplementação de bicarbonato de sódio por um período de 2 anos demonstrou uma significativa menor probabilidade destes pacientes de sofrerem rápida progressão para DRC terminal. (Ashurst I, Varagunam M, Yaqoob MM, 2005.)

Fatores nutricionais

Nutrição adequada é uma preocupação no controle das crianças com DRC, devido ao impacto nutricional que a ingestão pode ter no crescimento e desenvolvimento neurológico destas crianças e a associação entre o estado nutricional e o risco de mortalidade.(Wong CS, Gipson DS, Gillen DL, Emerson S, Koepsell T,Sherrard DJ,WatkinsSL,Stehman-Breen C, 2000) Definir um estado nutricional adequado para estas crianças é complexo, talvez a melhor definição seria a manutenção de um padrão normal de crescimento com uma composição corporal normal por consumo de quantidades e tipos adequados de alimentos.

(Foster BJ, Leonard MB ,2004)

Manter um estado nutricional adequado para estas crianças requer uma avaliação de crescimento, composição corporal e de quantidade e qualidade adequada de alimentos. Medidas de comprimento, peso, perímetro cefálico e IMC são relativamente fáceis e baratas de obter e provavelmente representam os índices mais valiosos de nutrição em crianças com DRC.É importante ressaltar que estas crianças tem dependendo de suas doenças de base distúrbios ácido-básico, hidroeletrólíticos e hipoalbuminemia que comprometem seu estado nutricional.(Foster BJ, McCauley L, Mak RH, 2011)

De acordo com o KDOQI de 2008 até 2 anos de idade a recomendação é utilizar as curvas da OMS(Organização Mundial de Saúde), após 2 anos a referência é utilizar as curvas do CDC. (KDOQI, 2009) e (World Health Organization Multicentre Growth Reference Study Group ,2006)

Embora a albumina tenha sido considerada um marcador nutricional, nos pacientes portadores de DRC, esta definição é questionada. (Foster BJ, Leonard MB, 2004). A hipoalbuminemia presente nos pacientes portadores de DRC pode refletir melhor a inflamação sistêmica presente nestes pacientes e sua associação com um aumento da mortalidade.A presença de desnutrição protéico-energética destes pacientes aumenta consideravelmente a mortalidade e hospitalização.(Lowrie EG, Huang WH, Lew NL, Liu Y, 1994) e (Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, et al, 1999) e (Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, et al,1993)

Crianças com DRC geralmente têm uma ingestão nutricional inadequada. Estudos em crianças maiores de 5 anos com DRC demonstraram que estas crianças apresentavam massa corporal relativamente normal ou elevados níveis de gordura para a

altura e déficits musculares proporcionais á gravidade da DRC. Em decorrência desta ingestão nutricional inadequada ocorre nestas crianças uma restrição no crescimento linear mediada por inflamação sistêmica e ou distúrbios no hormônio do crescimento.

(Foster BJ, Kalkwarf HJ, Shults J, Zemel BS, Wetzsteon RJ, Thayu M, Foerster DL, Leonard MB ,2010)

Anorexia é uma característica comum em lactentes com DRC e é a principal razão para o fracasso do crescimento nestes pacientes. A anorexia é causada por uma combinação de fatores que incluem alteração do paladar, refluxo gastroesofágico, esvaziamento gástrico retardado e elevado níveis de citocinas incluindo leptina IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral(TNF)- α .(Claris-Appiani A, Ardissino GL, Dacco V, Funari C, Terzi F,2005) e (Ledermann SE, Shaw V, Trompeter RS,1999) e (Kari JA, Gonzalez C, Ledermann SE, Shaw V, Rees L, 2000) e (Cheung WW, Paik KH, Mak RH ,2010)

Fatores relacionados ao metabolismo do cálcio-fósforo

Dentre os fatores relacionados ao metabolismo do cálcio-fósforo com a progressão da DRC estão a hiperfosfatemia, o hiperparatireoidismo, a deficiência da vitamina D e possivelmente ao excesso do hormônio denominado FGF 23 (fator de crescimento de fibroblastos 23). A retenção de fósforo ocorre em estágios precoces da DRC da criança geralmente no estágio II e tem um papel importante para o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário.

Um trabalho publicado em 2007 por Voormolen N e col. concluiu que um aumento do nível sérico de fosfato é um fator de risco independente para um declínio mais rápido da função renal e que os pacientes com hiperfosfatemia tem um maior risco de mortalidade na fase pré-dialítica.(Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beetz I, Sijkens YW, van Manen JG, et al,2007).

Tomford e colaboradores demonstraram que a restrição de fosfato através da supressão do hormônio da paratireóide em ratos com nefrite nefrotóxica paratireoidectomizados impediu a uremia e foi eficaz na prevenção da deteriorização da função renal e mais eficaz na redução da proteinúria. (TOMFORD RC, KARLINSKY ML,BUDDINGTON B,ALFREYAC,1981)

O hiperparatireoidismo foi associado à progressão da DRC no estudo de Shigematsu e cols. Neste trabalho a progressão do dano renal induzida por uma dieta rica em proteínas em camundongos subtotalmente nefrectomizados foi prevenida pela remoção das glândulas paratireóides.(SHIGEMATSU T, CAVERZASIO J, BONJOUR JP,1993)

O efeito do uso de calcimiméticos na progressão da DRC foi avaliado no estudo de Ogata e col.. Neste estudo camundongos com nefrectomia subtotal o calcimimético R-568 ou foram submetidos a paratireoidectomia. Ambas as intervenções foram associadas com uma menor concentração de creatinina plasmática, uma menor excreção urinária de proteínas e uma menor concentração de LDL-colesterol. Além disso, anormalidades estruturais do rim (glomeruloesclerose, alterações túbulo-intersticiais) e do coração (fibrose intersticial, densidade de comprimento capilar, espessura da parede arteriolar) foram significadamente menor do que no grupo não tratado. Logo conclui-se que no tratamento do hiperparatireoidismo secundário da DRC com calcimiméticos ou com paratireoidectomia os resultados são semelhantes para prevenir ou atenuar a progressão da DRC. (OGATA H, RITZ E, ODONI G, 2003)

Dentre os fatores relacionados ao metabolismo cálcio-fosfato, a vitamina D é a que tem o maior impacto sobre a progressão da DRC. Embora o trabalho de Christiansen e cols. de 1978 (CHRISTIANSEN C, RODBRO P, CHRISTENSEN MS, 1978) demonstrava a nefrotoxicidade da vitamina D em altas doses como resultado de uma hipercalcemia e de uma hipercalcúria, uma meta-análise de estudos observacionais prospectivos publicada por Pilz e cols. sugere que o risco de mortalidade de pacientes com DRC diminui quanto maiores os níveis de 25(OH)D. (*Stefan Pilz, Simona Iodice, Armin Zittermann, William B. Grant, and Sara Gandini, 2011*)

Além disso, há evidências que a vitamina D suprime a expressão da renina como consequência reduz o risco de hipertensão evitando com isso a progressão da DRC. (LI YC, KONG J, WEI M, 2002)

O FGF-23 é um hormônio fosfatúrico, produzido no osso, e níveis elevados deste hormônio resultam em perda renal de fósforo e supressão de calcitriol. Estudos recentes sugerem que o aumento dos níveis do fator de crescimento de fibroblastos (FGF-23) precede a redução de calcitriol e estimule a produção de PTH podendo então ser o fator inicial que desencadeia o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário. Os níveis de FGF-23 podem ser regulados pela ingestão de fósforo e aumentam com a progressão da DRC, estando os valores muito elevados nos pacientes com DRC estágio V. Nos pacientes com DRC, os níveis de calcitriol e de FGF-23 se correlacionam negativamente, sugerindo um papel significativo do hormônio no metabolismo mineral, especificamente na redução dos níveis de 25-hidroxivitamina D associado à DRC. (Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, 2005)

Referências bibliográficas:

1. National Kidney Foundation:K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Disease* 2002; 39:Suppl 2:S1-S266.
2. McDonald, S. P. and J. C. Craig (2004). Long-term survival of children with end-stage renal disease.*N Engl J Med* 350(26): 2654-62.
3. Susan E. Ingraham & Kirk M. McHugh(2011) Current perspective on congenital obstructive nephropathy *Pediatr Nephrol* 2011 Sep;26(9):1453-61
4. Foreman JW, Chan JC (1988) Chronic renal failure in infants and children. *J Pediatr* 113:793–800.
5. Drummond K, Mauer M, International Diabetic Nephropathy Study Group (2002) The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: II. Early renal structural changes in type 1 diabetes. *Diabetes* 51:1580–1587
6. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study(NAPRTCS) (2008) 2008 Annual report. The EMMES Corporation,Rockville,MD
7. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, Van Damme-Lombaerts R, Godefroid N, Ghuysen MS, Van Hoeck K, Raes A, Janssen F, Robert A (2010) Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3–5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 25:935–9409
8. Michel Baum (2011) *Overview of chronic kidney disease in children*, *Curr Opin Pediatr*
9. Groothoff JW (2005) Long-term outcomes of children with endstage renal disease. *Pediatr Nephrol* 20:849–853
10. Harambat J, Stranlen KJ,Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2011
11. Sesso R, Lopes AA, Thomé FS, Lugon J, Burdmann EA.Censo Brasileiro de diálise, 2010.*J Brás. Nefrol.* Vol.33 no.4 São Paulo Oct/Nov/Dec.2011 <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000400009>
12. A Meguid El Nahas, Aminu K Bello,2005 *Chronic kidney disease: the global challenge*, *Lancet* 2005; 365: 331–40

13. Berg UB (2006) Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. *Nephrol Dial Transplant* 21:2577–2582
14. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, Martz K, Wong CS (2010) Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:2172–2179
15. Zanardo V, Fanelli T, Weiner G, Fanos V, Zaninotto M, Visentin S, Cavallin F, Trevisanuto D and Cosmi E : Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy. *Kidney Int.* 2011 July; (80): 119-123
16. Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest.* 1976 Jul;36(4):383–388.
17. GASSMAN JJ, GREENE T, WRIGHT JR JT., AGODOA L, BAKRIS G, BECK GJ, DOUGLAS J, JAMERSON K, LEWIS J, KUTNER M, RANDALL OS, WANG S, AND The AASK Group, 2003: Design and Statistical Aspects of the African American Study *J Am Soc Nephrol* 14: S154–S165, 2003
18. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh SR, Furth SL, Warady BA: Blood pressure in children with chronic kidney disease. A report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Hypertension* 52: 631–637, 2008
19. MARÍN R, GOROSTIDI M, POBES A: Hipertensión arterial y enfermedad vascular renal: nefroangioesclerosis. *Nefrología* 22(Suppl1):S36–S45, 2002
20. FREEDMAN BI, ISKANDAR SS, APPEL RG: The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 25:207–221, 1995
21. BLEYER AJ, APPEL RG: Risk factors associated with hypertensive nephrosclerosis. *Nephron* 82:193–198, 1999
22. RAFAEL MARÍN, MANUEL GOROSTIDI, FRANCISCO FERNÁNDEZ-VEGA, and RAFAEL ALVAREZ-NAVASCUEDES: Systemic and glomerular hypertension and progression of chronic renal disease: The dilemma of nephrosclerosis *Kidney International, Vol. 68, Supplement 99 (2005), pp. S52–S56.*
23. Simões e Silva AC, Flynn JT (2011): The renin angiotensin–aldosterone system in 2011: role in hypertension and chronic kidney disease *Pediatr Nephrol*
24. Simões e Silva AC, Diniz JS, Pereira RM, Pinheiro SV, Santos RA: Circulating renin Angiotensin system in childhood chronic renal failure: marked increase of Angiotensin-(1-7) in end-stage renal disease. *Pediatr Res.* 2006 Dec; 60 (6):734-9

- 25.** Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, Alberti D, Graziani G, Bucciante G, Redaelli B, Giangrande A, Northern Italian Cooperative Study Group t. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:461-7.
- 26.** Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J.: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13–18.
- 27.** Mitsnefes M, Ho PL, McEnrey PT: Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: A report of the North American Renal Transplant Cooperative Study(NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 14: 2618–2622, 2003
- 28.** Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Lancet* 1997;349:1117–1123.
- 29.** Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Möller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F, Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009 Oct 22; 361(17):1639-50.
- 30.** Kidney Disease Outcome Quality Initiative(K/DOQI) Clinical Practice Guidelines on Hypertension and anti-hypertensive agents in Chronic Kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (suppl 2) : 1-290
- 31.** Eddy AA. Progression in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:353–365.
- 32.** Erkan E, Devarajan P, Schwartz GJ: Mitochondria are the major targets in albumin-induced apoptosis in proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 18 :1199– 1208,2007
- 33.** Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754
- 34.** Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Oliveira GR, Canhestro MR, Colosimo EA, Simões e Silva AC , Oliveira EA: Predictive factors of progression to chronic kidney disease stage 5 in a predialysis interdisciplinary programme. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Mar;24(3):848-55

- 35.** Wong CS, Pierce CB, Cole SR, Warady BA, Mak RH, Benador NM, Kaskel F, Furth SL, Schwartz GJ: Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in chronic kidney disease in children study. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 812–819, 2009
- 36.** GISEN Group: Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 349: 1857–1863, 1997
- 37.** Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH: Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia* 37: 511–516, 1994
- 38.** Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL: Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 155: 1073–1080, 1995
- 39.** Ruggenenti P, Peticucci E, Cravedi P, Gambarà V, Costantini M, Sharma SK, Perna A, Remuzzi G: Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 19(6): 1213–1224, 2008
- 40.** Ardissino G, Viganò S, Testa S, Daccò V, Paglialonga F, Leoni A, Belingheri M, Avolio L, Ciofani A, Claris-Appiani A, Cusi D, Edefonti A, Ammenti A, Cecconi M, Fede C, Ghio L, La Manna A, Maringhini S, Papalia T, Pela I, Pisanello L, Ratsch IM; Italkid Project: No clear evidence of ACEi efficacy on the progression of chronic kidney disease in children with hypodysplastic nephropathy—report from the Italkid Project database. *Nephrol Dial Transplant* 22: 2525–2530, 2007
- 41.** Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O: Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Lancet* 1997;349:1117-1123
- 42.** Abensur H. Anemia da doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2004; 26:26-28
- 43.** Atkinson MA, Martz K, Warady BA, Neu AM: Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 25: 1699–1706, 2010
- 44.** Staples AO, Wong CS, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, Martz K, Greenbaum LA.:Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:48–56
- 45.** Fadrowski JJ, Pierce CB, Cole SR, Moxey-Mims M, Warady BA, Furth SL. Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease: baseline results from the chronic kidney disease in children prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:457–462.

- 46.** Amaral S, Hwang W, Fivush B, Neu A, Frankenfield D, Furth S. Association of mortality and hospitalization with achievement of adult hemoglobin targets in adolescents maintained on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2878–2885.
- 47.** Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ (1998) Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease.* *Am J Kidney Dis* 32:S112–S119
- 48.** Burke JR. Low-dose subcutaneous recombinant erythropoietin in children with chronic renal failure. Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol* 1995;9:558–561.
- 49.** Montini G, Zacchello G, Baraldi E, Zanconato S, Suppiej A, Fabris F, Andreetta B, Pavanello L, Zacchello F. Benefits and risks of anemia correction with recombinant human erythropoietin in children maintained by hemodialysis. *J Pediatr* 1990;117:556–560.
- 50.** Rossert J, Froissart M, Jacquot C : Anemia management and chronic renal failure progression. *Kidney International Supplement, 2005 Dec (99): S76-81*
- 51.** ROTH D, SMITH RD, SCHULMAN G, *et al*: Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 24:777–784, 1994
- 52.** KURIYAMA S, TOMONARI H, YOSHIDA H, *et al*: Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 77:176–185, 1997
- 53.** GOUVA C, NIKOLOPOULOS P, IOANNIDIS JP, SIAMOPOULOS KC: Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 66:753–760,2004
- 54.** Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:978–993
- 55.** Chan JCM, Goplerud JM, Papadopoulou ZL,Novello AC: Kidney failure in childhood. *Int J Pediatr Nephrol* 1981; 2:201-22.
- 56.** Mitch WE. Influence of metabolic acidosis on nutrition. *Am J Kidney Dis* 1997;29:46–48.
- 57.** Gadola L, Noboa O, Marquez MN: Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury. *Kidney Int* 2004; 65:1224–1230.
- 58.** Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulointerstitial disease in rats: interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985; 76:667–675

59. Torres VE, Cowley BD, Branden MG, et al. Long-term ammonium chloride or sodium bicarbonate treatment in two models of polycystic kidney disease. *Exp Nephrol* 2001; 9:171–180.
60. Ashurst I, Varaganam M, Yaqoob MM. The effect of metabolic acidosis on the rate of decline of glomerular filtration rate in patients with stage 4 CKD [abstract]. Singapore: World Congress Nephrology; 2005.
61. Wong CS, Gipson DS, Gillen DL, Emerson S, Koepsell T, Sherrard DJ, Watkins SL, Stehman-Breen C (2000) Anthropometric measures and risk of death in children with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 36:811–819
62. Foster BJ, Leonard MB (2004) Measuring nutritional status in children with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 80:801–814
63. Foster BJ, McCauley L, Mak RH: Nutrition in infants and very young children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2011; Aug 28
64. KDOQI (2009) KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis* 53:S11–S104
65. KDOQI (2009) KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis* 53:S11–S104
66. World Health Organization Multicentre Growth Reference Study Group (2006) WHO Child Growth Standards: Methods and Development: Length/ height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for age. Geneva http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/index.html
67. Lowrie EG, Huang WH, Lew NL, Liu Y. The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients. In: Friedman E, ed. *Death on Hemodialysis: Preventable or Inevitable?* Norwell, Mass: Kluwer Academic Publishers; 1994:121-141.
68. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, et al. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999; 55:1945–1951.
69. Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentrations as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329:1001–1006.
70. Foster BJ, Kalkwarf HJ, Shults J, Zemel BS, Wetzsteon RJ, Thayun M, Foerster DL, Leonard MB (2010) Association of chronic kidney disease with muscle deficits in children. *J Am Soc Nephrol*.
71. Claris-Appiani A, Ardissino GL, Dacco V, Funari C, Terzi F (1995) Catch-up growth in children with chronic renal failure treated with long-term enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 19:175–178

72. Ledermann SE, Shaw V, Trompeter RS (1999) Long-term enteral nutrition in infants and young children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 13:870–875
73. Kari JA, Gonzalez C, Ledermann SE, Shaw V, Rees L (2000) Outcome and growth of infants with severe chronic renal failure. *Kidney Int* 57:1681–1687
74. Cheung WW, Paik KH, Mak RH (2010) Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 25:711–724
75. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beetz I, Sijkens YW, van Manen JG, Boeschoten EW, Huisman RM, Krediet RT, Dekker FW: High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 22: 2909-2916,2007
76. TOMFORD RC, KARLINSKY ML, BUDDINGTON B, ALFREY AC: Effect of thyroparathyroidectomy and parathyroidectomy on renal function and the nephrotic syndrome in rat nephrotoxic serum nephritis. *J Clin Invest* 68:655–664, 1981
77. SHIGEMATSU T, CAVERZASIO J, BONJOUR JP: Parathyroid removal prevents the progression of chronic renal failure induced by high protein diet. *Kidney Int* 44:173–181, 1993
78. OGATA H, RITZ E, ODoni G, *et al*: Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risk factors. *J Am Soc Nephrol* 14:959–967, 2003
79. CHRISTIANSEN C, RODBRO P, CHRISTENSEN MS, *et al*: Deterioration of renal function during treatment of chronic renal failure with 1,25dihydroxycholecalciferol. *Lancet* 2:700–703, 1978
80. Stefan Pilz, Simona Iodice, Armin Zittermann, William B. Grant, and Sar Gandini, Vitamin D Status and Mortality Risk in CKD: A Meta-analysis of Prospective Studies, *Am J Kidney Disease*, 2011 Sep; 58(3):374-82
81. LI YC, KONG J, WEI M, *et al*: 1,25–Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 110:229–238, 2002
82. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E *et al*. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(7):2205-15.

OBJETIVOS

Objetivos:

Objetivo geral:

- Estudar a progressão da Doença Renal Crônica em crianças e adolescentes atendidos no “Programa Interdisciplinar de Assistência a Crianças e Adolescentes portadores de Doença Renal Crônica em tratamento conservador” da Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG.

Objetivos específicos:

- Determinar os fatores associados com a progressão da Doença Renal Crônica em crianças e adolescentes atendidos no “Programa Interdisciplinar de Assistência a Crianças e Adolescentes portadores de Doença Renal Crônica em tratamento conservador” da Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG.
- Desenvolver um modelo de predição de risco para a progressão da Doença Renal Crônica

Metodologia

1. Desenho do estudo

O delineamento da pesquisa foi de um estudo de coorte retrospectivo longitudinal observacional, onde foram estudados todos os pacientes admitidos no Programa Interdisciplinar de DRC da Unidade de Nefrologia Pediátrica-HC-UFMG, entre 1990 a 2008.

2- Casuística:

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo longitudinal observacional que avaliou os fatores que se correlacionaram com a progressão da DRC em crianças e adolescentes atendidos no Ambulatório do Programa Interdisciplinar de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas - UFMG com doença renal crônica (DRC) em tratamento conservador, no período de 1990 a 2008.

Participaram deste estudo crianças e adolescentes de ambos os sexos entre 0 e 19 anos de idade, com diagnóstico de DRC, com no mínimo 06 meses de acompanhamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica em tratamento conservador e que possuíam no mínimo duas consultas no período avaliado. No período avaliado, os pacientes foram acompanhados pela equipe multidisciplinar de nutrição, enfermagem, psicologia, assistente social e nefrologista pediátrico.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFMG (**Anexo I**). Por se tratar de um estudo retrospectivo, somente os pacientes que ainda acompanhamento no ambulatório de crônicos assinaram o termo de consentimento (**Anexo II**), após os responsáveis e pacientes terem sido esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa.

3 – Pacientes e Métodos

Pacientes Neste estudo de coorte retrospectivo observacional foram admitidos 147 pacientes portadores de DRC em tratamento conservador, com idades variando entre 0 a 19 anos, inscritos no “Programa Interdisciplinar de Assistência a Crianças e Adolescentes portadores de Insuficiência Renal Crônica em tratamento conservador”, da Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de março de 1990 a dezembro de 2009. Este programa é constituído por uma equipe multidisciplinar que

inclui profissionais da área médica, da psicologia, da nutrição, da enfermagem e da assistência social. O Programa atende crianças e adolescentes portadoras de Doença Renal Crônica diagnosticados de acordo com os critérios do K/DOQI de 2002(1) de todo o estado de Minas Gerais, independente do estágio de doença renal crônica em que estas se encontram. Foram excluídos do estudo os pacientes que não assinaram o termo de consentimento livre e informado e pacientes com seguimento inferior a 6 meses e aqueles com número de consultas registradas em protocolo inferior a duas consultas. As consultas, em geral, foram agendadas em intervalos de três meses ou de acordo com a necessidade de cada paciente.

Os dados do exame físico, dos exames bioquímicos e o tratamento proposto foram coletados á admissão e a cada 6 meses de acompanhamento dos prontuários da Unidade de Nefrologia Pediátrica e inseridos no programa estatístico SPSS 17.0. Neste estudo foram avaliados os efeitos das seguintes variáveis na progressão da DRC: idade de admissão no programa ou idade de início da DRC, causa básica da DRC; que no estudo foi estratificada como nefrouropatas, glomerulopatas, doenças císticas e outras, sexo, etnia, taxa de filtração glomerular calculada pela fórmula de Schwartz et al. (Schwartz GJ, Gauthier B, 1985), proteinúria, pressão arterial, hematúria, variáveis relacionados ao metabolismo mineral (nível sérico de cálcio - Ca, fósforo - P, produto Ca x P, paratormônio - PTH), variáveis relacionados ao estado nutricional (estatura, albumina sérica), relacionadas à presença de anemia (hemoglobina e ferritina), relacionadas ao metabolismo ácido-básico (pH e bicarbonato séricos). As variáveis relativas aos exames laboratoriais foram analisadas de forma contínua de acordo com o seu nível sérico.

Definições. A variável **etnia** foi estabelecida pelo exame clínico de acordo com a cor da pele e cor e textura de cabelos. Para fins de análise foram subdivididas em duas categorias raça branca e não branca. A pressão arterial foi medida de acordo com as recomendações padronizadas (REF). A presença de **hipertensão arterial** foi definida de acordo com a idade, sexo e altura utilizando as tabelas da Task Force e o percentil 95 foi utilizado como ponto de corte (Working NHBPEP, Adolescents GoHBPiCa, 2004). A **proteinúria** foi classificada em três categorias: ausente, leve/moderada (quando menor que 1g em proteinúria 24hs ou relação

proteína/creatinina em amostra única de urina menor que 2) e a categoria grave quando maior que 1g em proteinúria 24hs ou uma relação proteína/creatinina em amostra única de urina maior que 2. A **hematúria** foi considerada presente quando em sedimento urinário houve presença de cinco ou mais eritrócitos em campo de grande aumento(400x) ou 5.000/ml. A **anemia** foi considerada quando os valores de hemoglobina (Hb) atingiram níveis inferiores a 11g/dl de acordo com as diretrizes do K/DOQI de 2007(KDOQI,2007). Nestes casos estes pacientes foram tratados com epoetina humana recombinante (EPO) quando atingiram níveis de ferritina acima de 100ng/ml. Com relação aos distúrbios do **metabolismo mineral e ósseo**, todos os pacientes foram avaliados e tratados conforme estabelecido pelas diretrizes do distúrbio mineral e ósseo da DRC na criança (Lima EM, Gesteira MFC, Bandeira MFS, J.Bras.Nefrol.2011;33(2):189247). A estatura foi medida em cm pela equipe de enfermagem do serviço e classificada pelo escore Z de estatura de acordo com tabela abaixo:

TABELA 1 - Classificação Escore Z - Estatura/idade

Escore-Z	Classificação
< Escore Z -3	Muito Baixa estatura para idade
≥ Escore Z -3 e < Escore Z -2	Baixa estatura para idade
≥ Escore Z -2	Estatura adequada para idade

4 – Análise estatística

Os valores foram expressos como mediana e intervalo interquartil, ou média e desvio padrão, quando apropriado. Os testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis foram utilizados para comparar variáveis contínuas de forma não paramétrica. Odds ratio (OR) e intervalo de confiança (IC) a 95% foram utilizados para medir associação dos grupos. A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier para avaliar o tempo até a ocorrência dos desfechos estudados: DRC, HAS, óbito, ITU e intervenções cirúrgicas. Hazard ratio ou razão de taxa de falha (HR) e o respectivo IC a 95% foram usados na análise univariada (regressão de Cox). As diferenças entre os subgrupos foram avaliadas pelo teste de log-rank bilateral.

O modelo de taxas de falha proporcionais de Cox foi utilizado para identificar as variáveis que foram independentemente associadas à ocorrência de DRC. Apenas aquelas variáveis que foram associadas com o evento de interesse na análise univariada ($p < 0,25$) foram incluídas no modelo de taxas de falha proporcionais de Cox. Então, utilizando a estratégia estatística denominada backward elimination strategy, foram incluídas no modelo final aquelas variáveis que permaneceram independentemente associadas com o desfecho. Todos os valores de p foram bi-caudais e o valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Um modelo preditivo foi, então, construído a partir desses dados, dividindo cada coeficiente β no modelo multivariado final pelo menor coeficiente β encontrado nessa análise. Assim, utilizando-se esses resultados, foi atribuído um peso para cada variável do modelo. Finalmente, um escore de risco para cada paciente foi obtido pela soma dos pesos para cada variável presente²⁵⁻²⁹. Os escores de risco obtidos para os pacientes foram agrupados e três grupos de risco para DRC foram, então, identificados: baixo risco, risco intermediário e alto risco.

Finalmente, foi avaliada a acurácia preditiva do modelo derivado através dos componentes da acurácia: discriminação e calibração. A discriminação foi avaliada usando a estatística C, que representa a área sobre a curva ROC (receiver operating characteristic curve). A maior área indica a melhor discriminação. Já o modelo de calibração (o quanto mais próximo as probabilidades preditivas refletem o risco atual) para a predição de DRC em 5 anos foi determinado na população estudada pelo método

de Kaplan-Meier e pelas razões proporcionais de Cox. Por fim, foi estimada pelo método de Kaplan-Meier a probabilidade de sobrevida renal de acordo com as categorias de risco (baixo risco, risco intermediário e alto risco) derivadas do modelo30-33.

RESULTADOS

Resultados

Dados na admissão

Um total de 147 pacientes, sendo 82 (56%) meninos e 65(44%) meninas com DRC em tratamento conservador foram incluídos nesta análise. Em nossa casuística a etnia branca foi a mais prevalente totalizando 54,4% (n=80). Os pacientes foram classificados em quatro grupos de acordo com sua doença renal primária em nefrouropatas, glomerulopatas, doenças císticas e outros. Em concordância com a literatura o grupo mais prevalente foram as nefrouropatias totalizando 59,9% (n=88), sendo que a válvula de uretra posterior foi a patologia predominante com 16,3% (n=24) dos casos, seguida do refluxo vesicoureteral, da bexiga neurogênica e da glomeruloesclerose segmentar e focal com 13,6% (n=20),12,2% (n=18) e 10,2% (n=15) respectivamente. Na admissão, a mediana de idade no ambulatório foi de 9 anos (IQ, 2 a 13). Na admissão, 39,5% (n=58) dos pacientes apresentavam hipertensão arterial e 17% (n=25) apresentavam proteinúria grave e 30,6%(n=45) apresentavam hematúria. A maioria dos pacientes, 53,7% (n=79) se encontravam no estágio 3 da DRC. A tabela 1 sumariza os dados clínicos e demográficos na admissão dos pacientes no Programa Interdisciplinar.

Tabela 1. Características dos pacientes na admissão

Variável	N (%)
Gênero	
masculino	82(55,8)
feminino	65(44,2)
Etnia	
branca	80(54,4)
não branca	67(45,6)
Doença Renal Primária	
nefro-uropatias	88(59,9)
glomerulopatias	30(20,4)
Doença Cística	20(13,6)
Outras	9(6,1)
Estágios da DRC	
Estágio 2	13(8,8)
Estágio 3	79(53,7)
Estágio 4	55(37,4)
Tempo de seguimento (meses)	
Mediana	65,3 meses
Intervalo IQ(25th-75th)	23,3-94,6
Idade de admissão (anos)	
Mediana	9anos
Intervalo IQ(25th-75th)	2-13
Hipertensão Arterial	
Ausente	89(60,5)
Presente	58(39,5)
Proteinúria	
Ausente	69(46,9)
Leve/Moderada	53(36,1)
Grave	25(17)
Hematúria	
Ausente	102(69,4)
Presente	45(30,6)

A tabela 2 apresenta a distribuição das variáveis laboratoriais analisadas na admissão e no final do seguimento. Apenas duas variáveis foram significativamente diferentes quando comparadas na admissão e no final do seguimento: fósforo e o bicarbonato sérico.

Tabela 2. Distribuição da média das variáveis laboratoriais na admissão e no final do estudo

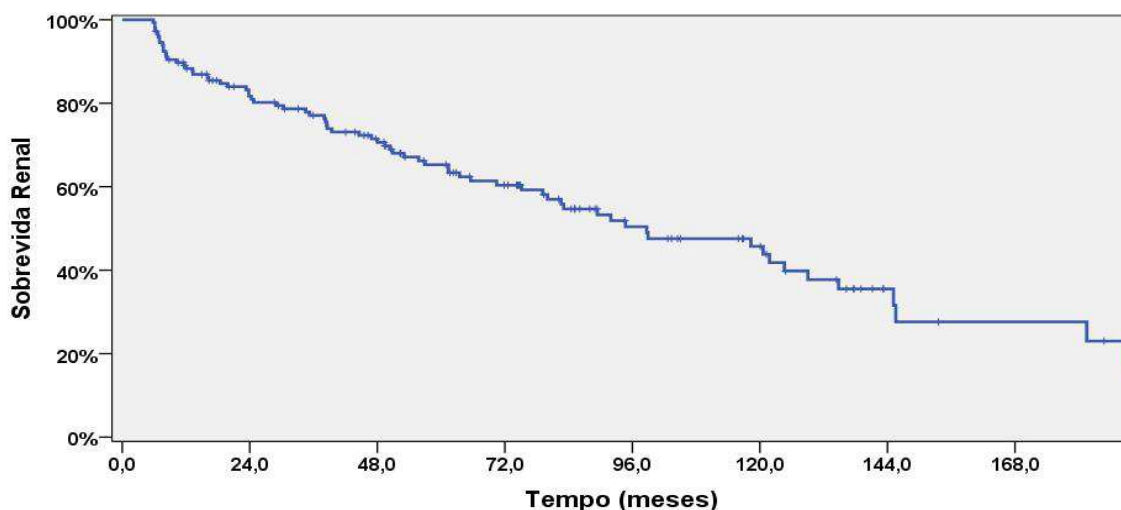
	Admissão (DP)	Final do seguimento (DP)	P
cálcio(Ca)	9,39 ±1,01	9,31 ±0,95	0,460
fósforo(P)	5,22 ±1,16	4,96 ±1,22	0,047
paratormônio(PTH)	0,93 ±0,9	0,95 ±0,9	0,835
albumina	3,98 ±0,80	4,0 ±0,73	0,604
hemoglobina(Hb)	11,08 ±2,10	11,05±2,39	0,917
potássio(K)	4,75 ±0,75	4,80 ±0,79	0,485
ph	7,31 ±0,06	7,33 ±0,08	0,052
bicarbonato	19,63 ±4,69	21,9 ±4,36	0,000

Em nosso estudo 50,3% (n=74) dos pacientes apresentavam anemia á admissão e 51%(n=75) dos pacientes apresentavam anemia no final do seguimento. Somente 8,8%(n=13) dos pacientes se encontravam em uso da EPO no final do estudo.

Em nossa casuística, à admissão, 52,4% (n=77) dos pacientes apresentaram níveis séricos de PTH adequados ao seu estágio de DRC, 2% (n=3) dos pacientes apresentaram níveis séricos de PTH controlados às custas de uso de análogos da vitamina D e 45,6% (n=67) apresentaram níveis séricos de PTH não controlados mesmo quando em uso de análogos da vitamina D. No final do seguimento, 45,6%(n=67) mantiveram PTH controlado, 13,6%(n=20) dos pacientes apresentaram PTH controlado às custas de análogos da vitamina D e 40,8% dos pacientes apresentaram PTH não controlados mesmo em uso de análogos da vitamina D.

Dados da sobrevida renal

No final do seguimento, 72 pacientes (49%) atingiram o estágio 5 de DRC, necessitando de terapia de substituição da função renal. Um total de 46 (31,3%) dos pacientes evoluíram para DRC estágio 5 em cinco anos de acompanhamento e 72 (49%) evoluíram para DRC terminal no final do seguimento. A probabilidade de atingir DRC estágio 5 foi estimada 8% em 1 ano, 12% em 2 anos, 28% em 5 anos e 52% em 10 anos, conforme apresentado na Figura 1. A mediana de sobrevida renal foi estimada 98,7 meses (IC95% = 68,7 – 129,6).



Fatores Preditivos do desfecho (DRC 5)

Na tabela 3 pode ser observada a análise univariada incluindo as variáveis nominais e suas relações com o desfecho estudado.

Tabela 3. Análise univariada: variáveis nominais preditivas do desfecho

Variável		Desfecho (%)	Mediana Sobrevida renal	p
Gênero	masculino	38(46,3)	91.9 (45.9 - 137.8)	0,54
	feminino	34(52,3)	98.7 (67.8 - 129.6)	
Etnia	branca	36(45,0)	124,6 (88,0 – 161)	0,033
	não branca	36(53,7)	75,1 (45,5 - 104,7)	
Doença Renal Primária	nefro-uropatias	37(42)	135 (88 – 148,5)	<0,001
	glomerulopatias	24(80)	23,3 (3,1 – 43,5)	
	Doença Cística	9(45)	129 (25,8 – 232,2)	
	Outras	2(22)	-	
Estágios da DRC	Estágio 2	2(15,4)	-	0,013
	Estágio 3	35(45)	118 (87,6 – 149)	
	Estágio 4	35(63)	57 (38,3 – 75,5)	
Hipertensão Arterial	Ausente	42(47)	99 (61,7 – 136,2)	0,83
	Presente	30(52)	92 (35,4 – 148,5)	
Proteinúria	Ausente	23(33)	129 (111 – 146)	<0,001
	Leve/Moderada	27(51)	95 (64 – 133)	
	Grave	22(88)	18 (2 – 34,8)	
Hematúria	Ausente	46(45)	99 (69,5 – 129,5)	0,49
	Presente	26(58)	61 (29,2 – 93,5)	

Ao analisarmos os fatores associados a ocorrência de doença renal crônica estágio terminal pela análise univariada, através do modelo Kaplan-Meier as variáveis com significância estatística foram: etnia, estágio da DRC, doença renal primária, e presença de proteinúria grave à admissão.

Na tabela 4 pode ser observada a análise univariada incluindo as variáveis contínuas e suas relações com o desfecho estudado. Na análise univariada utilizando-se o modelo de regressão de Cox, as variáveis que se correlacionaram com a doença renal crônica terminal foram: a idade à admissão no Programa Interdisciplinar, os níveis séricos de creatinina e de albumina na admissão. Além disso as variáveis hemoglobina, cálcio total, bicarbonato, e o score Z de IMC apresentaram um $P < 0,25$ e foram incluídas no modelo multivariado (a seguir).

Tabela 4. Análise univariada: variáveis contínuas preditivas do desfecho

	Hazard Ratio	95% IC	p
Idade	1,007	1,004-1,011	<0,001
Hemoglobina	0,916	0,817-1,028	0,136
Cálcio Total	0,817	0,657-1,010	0,062
Fósforo	1,054	0,855-1,299	0,624
Bicarbonato	1,051	0,997-1,109	0,064
pH	0,219	0,007-6,714	0,385
Albumina	0,516	0,396-0,674	<0,001
Creatinina	2,330	1,858-2,987	<0,001
Z IMC	1,179	0,938-1,481	0,159
Zestatura	0,97	0,821-1,145	0,716

Fatores Preditivos do desfecho (DRC 5): análise multivariada

Na análise multivariada, três variáveis mantiveram uma associação independente com a progressão da DRC para o estágio terminal: creatinina sérica (como variável contínua), presença de proteinúria grave (como variável dicotômica) e presença de glomerulopatia como doença renal primária (também como variável dicotômica) (Tabela 5).

Tabela 5. Análise multivariada: modelo final preditivo do desfecho

Variáveis	Coeficiente	Hazard Ratio	95% IC	Valor p
Creatinina (mg/dl)	0,726	2,067	1,620 - 2,628	<0,001
Proteinúria (grave vs. Ausente/leve)	1,039	2,825	1,184 - 6,744	0,019
Doença Renal Primária (glomerulopatias vs outras)	0,841	2,318	1,008 - 5,327	0,048

Na tabela 6 podem ser observados os escores utilizados para a definição e desenvolvimento do modelo de predição clínica. Em relação à creatinina, por se tratar de uma variável contínua, os escores foram divididos de acordo com quatro faixas de risco (Sullivan et al. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. Stat Med. 2004 May 30;23(10):1631-60.)

Tabela 6. Análise multivariada: escores usados na construção do modelo de predição de risco

Variáveis	Coeficiente	Hazard Ratio	95% IC	Valor p	Escore
Creatinina (mg/dl)	0,726	2,067	1,620 - 2,628	<0,001	
0,6 – 1,1					0 (ref.)
1,11 – 1,5					3
1,51 – 1,8					6
1,81 – 2,54					9
>2,54					24
Proteinúria	1,039	2,825	1,184 - 6,744	0,019	1,5
Doença Renal Primária	0,841	2,318	1,008 - 5,327	0,048	1

Dessa maneira, foi atribuído um escore de risco para cada um dos 147 pacientes admitidos no Programa Interdisciplinar. Esse escore individual variou de 0 para

pacientes sem fatores de risco e com creatinina sérica < 1,11 mg/dl até 26,5 para aqueles pacientes com todos os fatores de risco e creatinina sérica na admissão > 2,54 mg/dl. Assim, foi construído um escore de risco, estratificando-se os pacientes em três categorias: baixo risco (0-3), médio risco (3,1-9) e alto risco (9,1 – 26,5). Na tabela 7 pode ser observada a distribuição dos escores nos pacientes inseridos na análise e uma análise univariada pelo modelo de regressão proporcional de Cox mostrando o hazard ratio dos grupos de médio e alto risco em relação ao grupo de baixo risco.

Tabela 7. Análise multivariada: modelo final preditivo do desfecho

Grupos	N	Hazard Ratio	95% IC	Valor p
Baixo risco	60			
Médio risco	48	2,65	1,40 - 5,01	0,003
Alto risco	39	9,92	5,12 – 19,2	<0,001

A figura 2 ilustra a diferença significativa da sobrevida renal entre os três grupos. As medianas estimadas de sobrevida renal para o grupo de alto, médio e baixo risco foram respectivamente de 24 meses (IC95% = 13,6 – 34,9), 89,4 meses (IC95% = 69,0 – 109,7) e 181,5 (IC95% = 123,6 – 239,3).

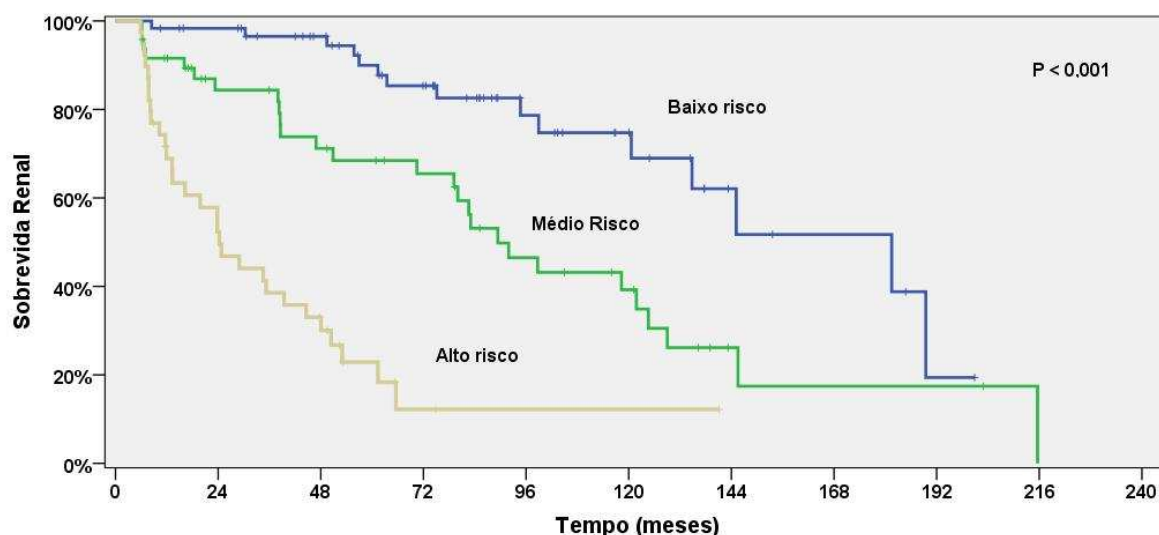


Figura 2. Sobrevida renal de 147 pacientes admitidos no Programa Interdisciplinar de acordo com o escore de risco

Finalmente, a performance do modelo foi testada para a probabilidade dos pacientes evoluírem para o desfecho no período de 5 anos. A figura 3 ilustra esse desempenho, com uma área sob a curva de 0,84 (IC95% = 0,77 – 0,92).

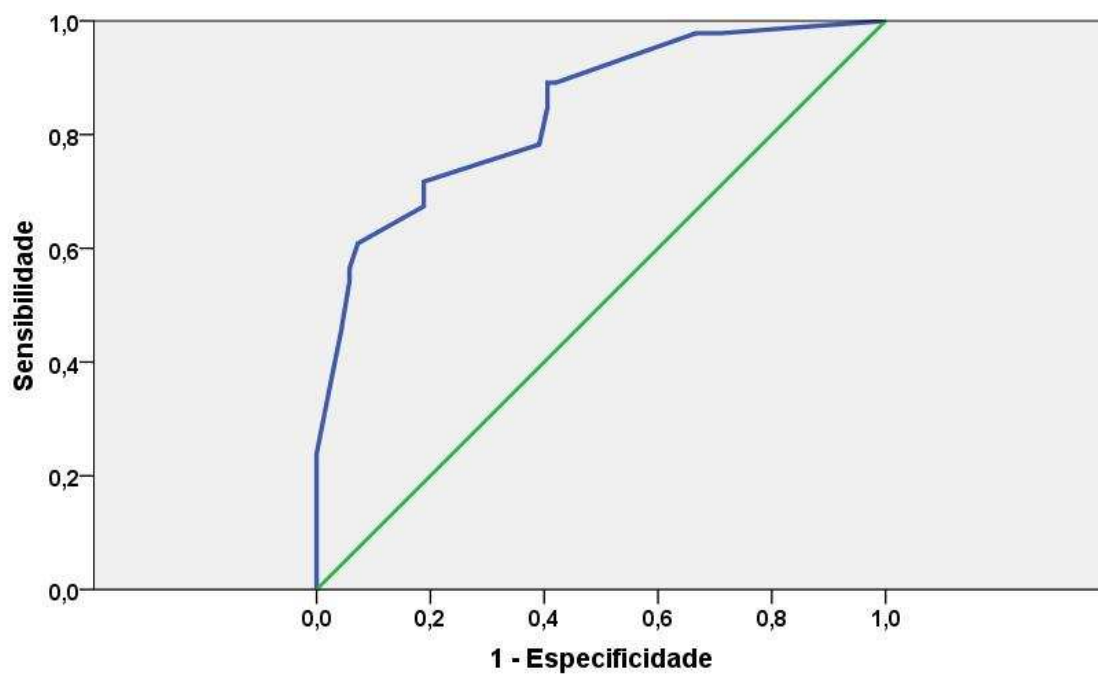


Figura 3. Curva ROC de avaliação do desempenho do modelo preditivo de risco de evoluir para DRC estágio 5.

Discussão

Neste estudo de coorte retrospectivo longitudinal observacional de 147 pacientes portadores de DRC em tratamento conservador foram analisados fatores demográficos, clínicos, laboratoriais que se correlacionaram com a progressão para a doença renal crônica terminal. Os principais achados do estudo foram que três fatores foram independentemente preditivos do desfecho: creatinina sérica basal, presença de proteinúria grave e a doença renal primária (glomerulopatias). Foi desenvolvido um modelo de predição com essas três variáveis, modelo este que demonstrou uma boa acurácia e desempenho na predição de evolução para DRC estadio 5.

Em relação a casuística estudada, nossa amostra é semelhante a diversas séries publicadas de crianças e adolescentes com doença renal crônica. Nossa casuística mostrou uma predominância de pacientes do sexo masculino e da etnia branca. A doença renal primária mais encontrada neste estudo foi válvula de uretra posterior seguida do refluxo vesicoureteral, que são patologias que se encontram no grupo das anomalias congênitas dos rins e do trato urinário. Em um estudo publicado por Jérôme Harambat e cols. em 2011 as principais causas de DRC em crianças e adolescentes relacionadas aos dados do NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Coordinating System) de 2008, incluíam doenças congênitas do rim e trato urinário (CAKUT) com 48%, nefropatias hereditárias com 10%, e as glomerulonefrites acometeram 14% dos casos. Como esperado, as nefropatias congênito-hereditárias

acometeram pacientes mais jovens e as glomerulonefrites ocorreram em pacientes com mais de 12 anos. Uma distribuição semelhante de causas de DRC foi registrada em países europeus, na Itália e na Bélgica. A proporção de CAKUT (58%-59%) e nefropatias hereditárias (15%-19%) foi mais alta do que a proporção de glomerulonefrites (5%-7%)(5,6). De acordo com Harambat e cols. os distúrbios congênitos, incluindo anomalias congênitas do trato urinário e renal (CAKUT) e nefropatias hereditárias, são responsáveis por cerca de dois terços de todos os casos de DRC nos países desenvolvidos, enquanto as causas adquiridas predominam nos pacientes em desenvolvimento. As crianças com doenças congênitas apresentam uma menor progressão da DRC em relação aquelas com glomerulonefrite, resultando em uma menor proporção de CAKUT na população de doença renal crônica em fase terminal em comparação com estágios menos avançados da doença renal.(Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ, 2012)

Em relação ao controle metabólico e bioquímico, nossa análise longitudinal mostrou níveis séricos de fósforo e bicarbonato com melhora ao final do seguimento, revelando assim um controle dietético adequado e um tratamento medicamentoso, quando necessário, ideal as necessidades dos pacientes. Dessa maneira, um dos objetivos do Programa Interdisciplinar, de um adequado cuidado pré-dialítico, foi alcançado através do controle da hiperfosfatemia e da acidose metabólica.

De acordo com a análise univariada, os pacientes que evoluíram significativamente mais rápido para doença renal crônica terminal foram os da etnia não branca, os glomerulopatas, os que se encontravam na admissão no estágio 4, e aqueles com proteinúria grave (Tabela 3) . Em relação as variáveis contínuas, a idade, a albumina sérica e a creatinina sérica estiveram associadas significativamente ao desfecho. Já no modelo final de análise multivariada três variáveis se mantiveram como

preditoras, sendo elas: creatinina sérica, proteinúria grave à admissão e a glomerulopatia como doença renal primária.

Em um estudo semelhante com população pediátrica, realizado por Amy O. Staples e col. em 2010, os fatores que se correlacionaram com a progressão da doença renal crônica encontrados foram: a idade na admissão, o estágio da doença renal no momento da inscrição, a causa básica da doença renal crônica, a hipertensão arterial, a anemia, a hipoalbuminemia, a hiperfosfatemia, a hipocalcemia e o uso de medicamentos utilizados no tratamento da anemia e da baixa estatura. (Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, 2010)

Estudos recentes tem demonstrado a associação entre proteinúria e hipertensão com progressão da DRC em crianças e adolescentes.(Ardissimo G, Testa S, Daccò V, Viganó S, Taioli E, Claris-Appiani A, Procaccio M, Avolio L, Ciofani A, Dello Strologo L, Montini G,2004) O estudo ESCAPE forneceu forte evidência de que quanto maior a pressão arterial e além disso elevados níveis de proteinúria aumenta a taxa de deteriorização da função renal.(Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Möller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F, 2009) No trabalho de Claudia González Celedón e cols. crianças com hipodisplasia renal que apresentavam graus elevados de proteinúria, com uma relação proteína /creatinina em amostra única de urina maior do que 200mg/mmol evoluíram com uma perda de função renal com uma taxa de 6,5 ml / ano. Neste mesmo trabalho os pacientes que tiveram hipertensão arterial tiveram uma

deterioração mais rápida da função renal.(González Celedón C, Bitsori M, Tullus K, 2007)

Em nosso estudo a hipertensão arterial não foi relacionada como preditiva de progressão da DRC provavelmente pelo fato de ter sido inserido na análise apenas uma única mensuração dessa variável, ou seja, apenas o valor basal na admissão. Contudo, em nossa casuística a proporção de pacientes hipertensos que evoluíram para DRC terminal foi maior do que aqueles normotensos na admissão, embora a diferença não tenha sido significativa (Tabela 3). Entretanto, devemos estar atento ao fator hipertensão pois é um evento comum de estar presente já em estágios iniciais ou frequentemente se desenvolver durante o seguimento nessa população de DRC. É importante ressaltar que em nossa casuística a resposta ao tratamento com drogas anti-hipertensivas não foi avaliada. Por exemplo, no estudo de Copelovitch e col de 2011 (CKiD Study) 54% das crianças estudadas tiveram pelo menos uma medida de HAS ($PA \geq 95^{\text{th}}$) durante todo o acompanhamento ou faziam uso de antihipertensivos, 39% dos pacientes com $PA > 90$ não receberam tratamento para HAS e 48% dos que receberam não possuíam controle de sua HAS. (Lawrence Copelovitch, Bradley A. Warady and Susan L. Furth: Insights from the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study, 2011). Deve ser ressaltado ainda, que estudos controlados tem demonstrado que o controle estrito da pressão arterial, com manutenção de valores em torno do percentil 50, tem uma forte impacto no retardo da deterioração da função renal, especialmente nos pacientes com glomerulopatias. (ESCAPE trial group. Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. N Engl J Med. 2009;361(17):1639–1650.).

A proteinúria grave foi relacionada em nosso estudo como forte preditora para deterioração da função renal, mesmo quando presente nos pacientes não glomerulopatas, confirmando assim sua importância como fator independente na

progressão da DRC. Esse achado corrobora resultados anteriormente publicados, com pacientes na faixa etária pediátrica, por Soares e cols em 2009 e por Staples e cols em 2010

Nosso estudo propôs ainda o desenvolvimento de um modelo preditivo clínico do risco para evolução para DRC terminal. Seguindo uma metodologia padronizada, foram atribuídos pesos as variáveis que permaneceram significativamente associadas ao desfecho no modelo de regressão proporcional de Cox. Posteriormente, foram atribuídos pontos aos pacientes de acordo com a presença ou não do fatores que na análise tiveram associação com a DRC terminal: creatinina sérica basal, a proteinúria grave á admissão e a glomerulopatia como doença renal primária. Esses pacientes foram então classificados em baixo, médio e alto risco para progressão da DRC, sendo que o tempo médio para evolução para DRC terminal foi respectivamente 24 meses, 89,4 meses, 181,5 meses. Para verificar o desempenho deste modelo proposto foi desenvolvida uma curva ROC que mostrou uma acurácia de aproximadamente de 85%, bastante aceitável para um modelo de predição clínica.

Em um elegante estudo com uma grande população adulta com DRC moderada a grave no Canadá, Tangri cols em 2011, desenvolveram por meio de uma metodologia semelhante ao nosso estudo, um modelo preditivo de risco para DRC terminal. Nessa análise, o modelo com melhor acurácia incluiu as seguintes variáveis: idade, sexo, TFG estimada, albuminúria, e valores séricos de cálcio, fósforo, bicarbonato e albumina (estatística C de 0.917). Neste contexto, é importante comentar que as causas de DRC em adultos são muito diversas daquelas observadas em crianças, e isso pode responder em parte pelas diferenças encontradas. Outro ponto interessante é que a acurácia estimada na coorte de validação do estudo canadense ($C = 0,841$) foi bastante semelhante a encontrada para nosso modelo.

Nosso estudo tem algumas limitações, e várias considerações metodológicas devem ser levadas em conta na avaliação de nossos resultados. Primeiro, nós não validamos este instrumento de predição de risco em uma coorte independente. Em segundo lugar, nossa amostra relativamente pequena consistiu em uma população pediátrica acompanhada em um centro terciário. Portanto, nossas conclusões devem ser consideradas para amostra similares. Além disso, não fomos capazes de analisar sistematicamente variáveis como proteinúria quantitativa de 24 horas e variáveis tempo-dependentes como hipertensão e a própria proteinúria. No entanto, algumas características do estudo podem aumentar a força de nossos achados como o grande conjunto de dados coletados ao longo de muitos anos e o atendimento sequencial por uma equipe interdisciplinar com um protocolo bem estabelecido para a assistência dessas crianças.

Conclusão

O presente estudo propõe um modelo de predição de risco para progressão de DRC em crianças e adolescentes, através de uma análise de dados clínicos e laboratoriais que são rotineiramente solicitados nas consultas dos pacientes avaliados e que podem ser facilmente integrados em um sistema de informação laboratorial ou clínico. Além disso, os resultados encontrados poderão auxiliar profissionais envolvidos no atendimento destas crianças e adolescentes, que possivelmente poderão instituir intervenções apropriadas a cada grupo de risco.

Referências bibliográficas

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease:evaluation, classification and stratification. **Am J Kidney Disease** 2002;**39:Suppl 2:S1-S246.**)
2. Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. **J Pediatr** 1985 Mar; 106(3):522-6.
3. (Working NHBPEP, Adolescents GoHBPICa, 2004) The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 114: 555-76
4. Lima EM, Gesteira MFC, Bandeira MFS. Diretrizes do distúrbio do metabolismo mineral e ósseo na doença renal crônica da criança.*J.Bras.Nefrol.*2011;**33(2):189-247**
5. Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. [Pediatr Nephrol.](#) 2012 Mar;**27(3):363-73**
6. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, et al. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;**5(12):2172–2179.**
7. Ardissimo G, Testa S, Daccò V, Viganó S, Taioli E, Claris-Appiani A, Procaccio M, Avolio L, Ciofani A, Dello Strologo L, Montini G(2004) Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. *Pediatr Nephrol* 19:172-177
8. Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Möller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F, Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009 Oct 22;**361(17):1639-50.**
9. González Celedón C, Bitsori M, Tullus K (2007) Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol* 7:1014–20
10. Lawrence Copelovitch, Bradley A. Warady and Susan L. Furth: Insights from the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 2047–2053, 2011
11. ESCAPE trial group. Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. *N Engl J Med.* 2009;**361(17):1639–1650.**
12. Soares CMB, Oliveira EA, Diniz JSS, Lima EM, Vasconcelos MM, Oliveira GR (2003) Predictive factors of progression of chronic renal insufficiency: a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol* 18:371–377

13. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, Levin AS :
A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure , JAMA
2011, Apr 20;305(15):1553-9

Anexo II
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título Do Projeto de Pesquisa : Doença Renal Crônica em Crianças e Adolescentes em Tratamento Conservador - Influência de Fatores de Risco na Sobrevida Renal.

A doença renal crônica (DRC) é uma doença conseqüente da perda da capacidade dos rins de exercerem suas funções de limpar o sangue e produzir substâncias que vão atuar em outros locais do organismo. Quando isso ocorre, vários órgãos do corpo também são afetados.

Você e seu filho/a estão sendo convidados a participar deste estudo porque fazem parte do grupo de familiares/pacientes que são atendidos pelos profissionais que compõem o Programa Interdisciplinar de Prevenção e Assistência na Insuficiência Renal Crônica em Crianças e Adolescentes que visa o tratamento conservador da DRC.

Os objetivos do trabalho serão o de avaliar os fatores que interferem no controle da DRC em pacientes em tratamento conservador, com isso tentar melhorar o tratamento da doença e tentar retardar a

perda do funcionamento dos rins. Para que consigamos atingir estes objetivos, caso concordem em participar, será pedido a você ou a seu filho (se ele tiver mais de 12 anos e condições para responder) que assinem este termo de consentimento, para que possamos avaliar, através da coleta de dados dos prontuários médicos, os resultados dos exames laboratoriais e do exame físico feitos pela equipe de saúde em seu filho, no ambulatório. Não será necessário, em nenhum momento, colher sangue para outros exames que não os que já são solicitados normalmente pela equipe do serviço. Os participantes não terão nenhum tipo de custo financeiro ao participar do estudo.

Todas as informações obtidas serão mantidas em segredo e os participantes terão um número de identificação que será utilizado no estudo, ao invés de seu nome. Só farão parte do trabalho aqueles que concordarem em participar sendo que vocês poderão se retirar do projeto a qualquer momento sem que isso acarrete qualquer prejuízo no tratamento de seu filho/a.

Declaro que estou ciente do estudo que está sendo proposto, que o mesmo me foi explicado de forma clara e concordo em participar, assim como autorizo a participação de meu filho/a. Autorizo a utilização das informações recolhidas da análise do prontuário de meu filho, no presente estudo, pela presente pesquisadora sobre a temática aqui proposta.

ASSINATURAS:

O responsável deverá assinar o termo de consentimento por seu filho (a) por ser menor de idade: crianças de 0 A 6 ANOS

NOME DO PARTICIPANTE: _____

NOME DO RESPONSÁVEL: _____

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL _____

NOME DA PESQUISADORA _____

ASSINATURA DA PESQUISADORA _____

Pesquisadores responsáveis:

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira
Avenida Prof Alfredo Balena, 110, HC-UFMG, 6º andar, Unidade de nefrologia-pediátrica.
Tel: (31)34099445

Débora da Cruz Cerqueira
Avenida do Contorno, 4614- Ed. San Marino, sls 702 e 803, bairro Funcionários, BH-MG
Tel: (31)91076765 e (31)32252472
COEP – Comitê de Ética em Pesquisa - Av. Antônio Carlos 6627 – Prédio da Reitoria – 7º andar
Campus Pampulha – B.H.- M.G. CEP 31 270 901 Tel: 31 3499 4592 - Fax : 31 3499 4027

Anexo II
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título Do Projeto de Pesquisa : Doença Renal Crônica em Crianças e Adolescentes em Tratamento Conservador - Influência de Fatores de Risco na Sobrevida Renal.

A doença renal crônica (DRC) é uma doença conseqüente da perda da capacidade dos rins de exercerem suas funções de limpar o sangue e produzir substâncias que vão atuar em outros locais do organismo. Quando isso ocorre, vários órgãos do corpo também são afetados.

Você e seu filho/a estão sendo convidados a participar deste estudo porque fazem parte do grupo de familiares/pacientes que são atendidos pelos profissionais que compõem o Programa Interdisciplinar de Prevenção e Assistência na Insuficiência Renal Crônica em Crianças e Adolescentes que visa o tratamento conservador da DRC.

Os objetivos do trabalho serão o de avaliar os fatores que interferem no controle da DRC em pacientes em tratamento conservador, com isso tentar melhorar o tratamento da doença e tentar retardar a perda do funcionamento dos rins. Para que consigamos atingir estes objetivos, caso concordem em participar, será pedido a você ou a seu filho (se ele tiver mais de 12 anos e condições para responder) que assinem este termo de consentimento, para que possamos avaliar, através da coleta de dados dos prontuários médicos, os resultados dos exames laboratoriais e do exame físico feitos pela equipe de saúde em seu filho, no ambulatório. Não será necessário, em nenhum momento, colher sangue para outros exames que não os que já são solicitados normalmente pela equipe do serviço. Os participantes não terão nenhum tipo de custo financeiro ao participar do estudo.

Todas as informações obtidas serão mantidas em segredo e os participantes terão um número de identificação que será utilizado no estudo, ao invés de seu nome. Só farão parte do trabalho aqueles que concordarem em participar sendo que vocês poderão se retirar do projeto a qualquer momento sem que isso acarrete qualquer prejuízo no tratamento de seu filho/a.

Declaro que estou ciente do estudo que está sendo proposto, que o mesmo me foi explicado de forma clara e concordo em participar, assim como autorizo a participação de meu filho/a. Autorizo a utilização das informações recolhidas da análise do prontuário de meu filho, no presente estudo, pela presente pesquisadora sobre a temática aqui proposta.

ASSINATURAS:

O responsável deverá assinar o termo de consentimento por seu filho (a) por ser menor de idade: crianças de 6 A 12 ANOS

NOME DO PARTICIPANTE: _____

NOME DO RESPONSÁVEL: _____

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL _____

NOME DA PESQUISADORA _____

ASSINATURA DA PESQUISADORA _____

Pesquisadores responsáveis:

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira
Avenida Prof Alfredo Balena, 110, HC-UFGM, 6º andar, Unidade de nefrologia-pediátrica.
Tel: (31)34099445

Débora da Cruz Cerqueira
Avenida do Contorno, 4614- Ed. San Marino, sls 702 e 803, bairro Funcionários, BH-MG
Tel: (31)91076765 e (31)32252472
COEP – Comitê de Ética em Pesquisa - Av. Antônio Carlos 6627 – Prédio da Reitoria – 7º andar
Campus Pampulha – B.H.- M.G. CEP 31 270 901 Tel: 31 3499 4592 - Fax : 31 3499 4027

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto de Pesquisa: Doença Renal Crônica em Crianças e Adolescentes em Tratamento Conservador - Influência de Fatores de Risco na Sobrevida Renal.

A doença renal crônica (DRC) é uma doença conseqüente da perda, geralmente lenta e progressiva, da capacidade dos rins exercerem suas funções de limpar o sangue e produzir substâncias que vão atuar em outros locais do organismo.

Você está sendo convidado a participar deste estudo porque faz parte do grupo de pacientes que são atendidos pelos profissionais que compõem o Programa Interdisciplinar de Prevenção e Assistência na Insuficiência Renal Crônica em Crianças e Adolescentes que visa o tratamento conservador da DRC.

Os objetivos do trabalho serão o de avaliar os fatores que interferem no controle da DRC em pacientes em tratamento conservador, com isso tentar melhorar o tratamento da doença e tentar retardar a perda do funcionamento dos rins. Para que consigamos atingir estes objetivos, caso concordem em participar, será pedido a você ou a seu filho (se ele tiver mais de 12 anos e condições para responder) que assinem este termo de consentimento, para que possamos avaliar, através da coleta de dados dos prontuários médicos, os resultados dos exames laboratoriais e do exame físico feitos pela equipe de saúde em seu filho, no ambulatório. Não será necessário, em nenhum momento, colher sangue para outros exames que não os que já são solicitados normalmente pela equipe do serviço. Os participantes não terão nenhum tipo de custo financeiro ao participar do estudo.

Todas as informações obtidas serão mantidas em segredo e os participantes terão um número de identificação que será utilizado no estudo, ao invés de seu nome. Só farão parte do trabalho aqueles que concordarem em participar sendo que vocês poderão se retirar do projeto a qualquer momento sem que isso acarrete qualquer prejuízo no tratamento de seu filho/a.

Declaro que estou ciente do estudo que está sendo proposto, que o mesmo me foi explicado de forma clara e concordo em participar, assim como autorizo a participação de meu filho/a. Autorizo a utilização das informações recolhidas da análise do prontuário de meu filho, no presente estudo, pela presente pesquisadora sobre a temática aqui proposta.

ASSINATURAS:

O participante deverá assinar (13 a 17 anos)

NOME

DOPARTICIPANTE: _____

ASSINATURA _____ DO
PARTICIPANTE _____
NOME _____ DA _____ PESQUISADORA

ASSINATURA _____ DA
PESQUISADORA _____

Pesquisadoras responsáveis:

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira
Avenida Prof Alfredo Balena, 110, HC-UFGM, 6º andar, Unidade de nefrologia-pediátrica.
Tel: (31)34099445

Débora da Cruz Cerqueira
Avenida do Contorno, 4614- Ed. San Marino, sls 702 e 803, bairro Funcionários, BH-MG
Tel: (31)91076765 e (31)32252472

COEP – Comitê de Ética em Pesquisa
Av. Antônio Carlos 6627 – Prédio da Reitoria – 7º andar
Campus Pampulha – B.H.- M.G. CEP 31 270 901
Tel: 31 3499 4592

Fax : 31 3499 4027

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**FACULDADE DE MEDICINA****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Título do Projeto de Pesquisa: Doença Renal Crônica em Crianças e Adolescentes em Tratamento Conservador - Influência de Fatores de Risco na Sobrevida Renal.**

A doença renal crônica (DRC) é uma doença conseqüente da perda, geralmente lenta e progressiva, da capacidade dos rins exercerem suas funções de limpar o sangue e produzir substâncias que vão atuar em outros locais do organismo.

Você e seu filho/a estão sendo convidados a participar deste estudo porque fazem parte do grupo de familiares/pacientes que são atendidos pelos profissionais que compõem o Programa Interdisciplinar de Prevenção e Assistência na Insuficiência Renal Crônica em Crianças e Adolescentes que visa o tratamento conservador da DRC.

Os objetivos do trabalho serão o de avaliar os fatores que interferem no controle da DRC em pacientes em tratamento conservador, com isso tentar melhorar o tratamento da doença e tentar retardar a perda do funcionamento dos rins. Para que consigamos atingir estes objetivos, caso concordem em participar, será pedido a você ou a seu filho (se ele tiver mais de 12 anos e condições para responder) que assinem este termo de consentimento, para que possamos avaliar, através da coleta de dados dos prontuários médicos, os resultados dos exames laboratoriais e do exame físico feitos pela equipe de saúde em seu filho, no ambulatório. Não será necessário, em nenhum momento, colher sangue para outros exames que não os que já são solicitados normalmente pela equipe do serviço. Os participantes não terão nenhum tipo de custo financeiro ao participar do estudo.

Todas as informações obtidas serão mantidas em segredo e os participantes terão um número de identificação que será utilizado no estudo, ao invés de seu nome. Só farão parte do trabalho aqueles que concordarem em participar sendo que vocês poderão se retirar do projeto a qualquer momento sem que isso acarrete qualquer prejuízo no tratamento de seu filho/a.

Declaro que estou ciente do estudo que está sendo proposto, que o mesmo me foi explicado de forma clara e concordo em participar, assim como autorizo a participação de meu filho/a. Autorizo a utilização das informações recolhidas da análise do prontuário de meu filho, no presente estudo, pela presente pesquisadora sobre a temática aqui proposta.

ASSINATURAS:

O responsável deverá assinar o termo de consentimento por seu filho/a por ser menor de idade (13 a 17 anos):

NOME _____ DO _____

PARTICIPANTE: _____

NOME _____ DO _____ RESPONSÁVEL

ASSINATURA _____ DO _____ RESPONSÁVEL

NOME _____ DA _____ PESQUISADORA

ASSINATURA _____ DA _____ PESQUISADORA

Pesquisadoras responsáveis:

 Prof. Eduardo Araújo de Oliveira
 Avenida Prof Alfredo Balena, 110, HC-UFMG, 6º andar, Unidade de nefrologia-pediátrica.
 Tel: (31)34099445

 Débora da Cruz Cerqueira

Avenida do Contorno,4614- Ed. San Marino, sls 702 e 803, bairro Funcionários, BH-MG
 Tel: (31)91076765 e (31)32252472
 COEP – Comitê de Ética em Pesquisa
 Av. Antônio Carlos 6627 – Prédio da Reitoria – 7º andar- Tel: 31 3499 4592
 Campus Pampulha – B.H.- M.G. CEP 31 270 901
 Fax: 31 3499 4027

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
 FACULDADE DE MEDICINA**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto de Pesquisa: Doença Renal Crônica em Crianças e Adolescentes em Tratamento Conservador - Influência de Fatores de Risco na Sobrevida Renal.

A doença renal crônica (DRC) é uma doença conseqüente da perda, geralmente lenta e progressiva, da capacidade dos rins exercerem suas funções de limpar o sangue e produzir substâncias que vão atuar em outros locais do organismo.

Você esta sendo convidado a participar deste estudo porque faz parte do grupo de pacientes que são atendidos pelos profissionais que compõem o Programa Interdisciplinar de Prevenção e Assistência na Insuficiência Renal Crônica em Crianças e Adolescentes que visa o tratamento conservador da DRC.

Os objetivos do trabalho serão o de avaliar os fatores que interferem no controle da DRC em pacientes em tratamento conservador, com isso tentar melhorar o tratamento da doença e tentar retardar a perda do funcionamento dos rins. Para que consigamos atingir estes objetivos, caso concordem em participar, será pedido a você ou a seu filho (se ele tiver mais de 12 anos e condições para responder) que assinem este termo de consentimento, para que possamos avaliar, através da coleta de dados dos prontuários médicos, os resultados dos exames laboratoriais e do exame físico feitos pela equipe de saúde em seu filho, no ambulatório. Não será necessário, em nenhum momento, colher sangue para outros exames que não os que já são solicitados normalmente pela equipe do serviço. Os participantes não terão nenhum tipo de custo financeiro ao participar do estudo.

Todas as informações obtidas serão mantidas em segredo e os participantes terão um número de identificação que será utilizado no estudo, ao invés de seu nome. Só farão parte do trabalho aqueles que concordarem em participar sendo que vocês poderão se retirar do projeto a qualquer momento sem que isso acarrete qualquer prejuízo no tratamento de seu filho/a.

Declaro que estou ciente do estudo que está sendo proposto, que o mesmo me foi explicado de forma clara e concordo em participar, assim como autorizo a participação de meu filho/a. Autorizo a utilização das informações recolhidas da análise do prontuário de meu filho, no presente estudo, pela presente pesquisadora sobre a temática aqui proposta.

ASSINATURAS:

O participante deverá assinar (17 a 19 anos)

NOME

DOPARTICIPANTE: _____

ASSINATURA

DO

PARTICIPANTE _____

NOME

DA

PESQUISADORA

ASSINATURA

DA

PESQUISADORA _____

Pesquisadoras responsáveis:

 Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Avenida Prof Alfredo Balena, 110,HC-UFMG, 6º andar,Unidade de nefrologia-pediátrica.

Tel: (31)34099445

 Débora da Cruz Cerqueira

Avenida do Contorno,4614- Ed. San Marino, sls 702 e 803, bairro Funcionários, BH-MG

Tel: (31)91076765 e (31)32252472

COEP – Comitê de Ética em Pesquisa
Av. Antônio Carlos 6627 – Prédio da Reitoria – 7º andar
Campus Pampulha – B.H.- M.G. CEP 31 270 901
Tel: 31 3499 4592
Fax : 31 3499 4027

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**FACULDADE DE MEDICINA****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Título do Projeto de Pesquisa: Doença Renal Crônica em Crianças e Adolescentes em Tratamento Conservador - Influência de Fatores de Risco na Sobrevida Renal.**

A doença renal crônica (DRC) é uma doença conseqüente da perda, geralmente lenta e progressiva, da capacidade dos rins exercerem suas funções de limpar o sangue e produzir substâncias que vão atuar em outros locais do organismo.

Você e seu filho/a estão sendo convidados a participar deste estudo porque fazem parte do grupo de familiares/pacientes que são atendidos pelos profissionais que compõem o Programa Interdisciplinar de Prevenção e Assistência na Insuficiência Renal Crônica em Crianças e Adolescentes que visa o tratamento conservador da DRC.

Os objetivos do trabalho serão o de avaliar os fatores que interferem no controle da DRC em pacientes em tratamento conservador, com isso tentar melhorar o tratamento da doença e tentar retardar a perda do funcionamento dos rins. Para que consigamos atingir estes objetivos, caso concordem em participar, será pedido a você ou a seu filho (se ele tiver mais de 12 anos e condições para responder) que assinem este termo de consentimento, para que possamos avaliar, através da coleta de dados dos prontuários médicos, os resultados dos exames laboratoriais e do exame físico feitos pela equipe de saúde em seu filho, no ambulatório. Não será necessário, em nenhum momento, colher sangue para outros exames que não os que já são solicitados normalmente pela equipe do serviço. Os participantes não terão nenhum tipo de custo financeiro ao participar do estudo.

Todas as informações obtidas serão mantidas em segredo e os participantes terão um número de identificação que será utilizado no estudo, ao invés de seu nome. Só farão parte do trabalho aqueles que concordarem em participar sendo que vocês poderão se retirar do projeto a qualquer momento sem que isso acarrete qualquer prejuízo no tratamento de seu filho/a.

Declaro que estou ciente do estudo que está sendo proposto, que o mesmo me foi explicado de forma clara e concordo em participar, assim como autorizo a participação de meu filho/a. Autorizo a utilização das informações recolhidas da análise do prontuário de meu filho, no presente estudo, pela presente pesquisadora sobre a temática aqui proposta.

ASSINATURAS:

O responsável deverá assinar o termo de consentimento por seu filho/a por ser menor de idade (17 a 19 anos):

NOME _____ DO _____

PARTICIPANTE: _____

NOME _____ DO _____ RESPONSÁVEL

ASSINATURA _____ DO _____ RESPONSÁVEL

NOME _____ DA _____ PESQUISADORA

ASSINATURA _____ DA _____ PESQUISADORA

Pesquisadoras responsáveis:

 Prof. Eduardo Araújo de Oliveira
 Avenida Prof Alfredo Balena, 110, HC-UFMG, 6º andar, Unidade de nefrologia-pediátrica.
 Tel: (31)34099445

 Débora da Cruz Cerqueira

Avenida do Contorno,4614- Ed. San Marino, sls 702 e 803, bairro Funcionários, BH-MG
Tel: (31)91076765 e (31)32252472
COEP – Comitê de Ética em Pesquisa
Av. Antônio Carlos 6627 – Prédio da Reitoria – 7º andar- Tel: 31 3499 4592
Campus Pampulha – B.H.- M.G. CEP 31 270 901
Fax: 31 3499 4027