

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Análise de Custo-Efetividade de Procedimentos para o Adiamento da Fase Terminal da Doença Renal Crônica Associada ao Diabetes Mellitus e à Hipertensão Arterial sob a Perspectiva do Sistema Único de Saúde”

por

Karla de Araújo Ferreira

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre
Modalidade Profissional em Saúde Pública.*

Orientadora: Prof.ª Dr.ª Leticia Krauss Silva

Rio de Janeiro, agosto de 2009.

Esta dissertação, intitulada

“Análise de Custo-Efetividade de Procedimentos para o Adiamento da Fase Terminal da Doença Renal Crônica Associada ao Diabetes Mellitus e à Hipertensão Arterial sob a Perspectiva do Sistema Único de Saúde”

apresentada por

Karla de Araújo Ferreira

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Rosângela Caetano

Prof.^a Dr.^a Mônica Silva Martins

Prof.^a Dr.^a Leticia Krauss Silva – Orientadora



A U T O R I Z A Ç Ã O

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores.

Rio de Janeiro, 25 de agosto de 2009.



Karla de Araújo Ferreira

CG/Fa

Serviço de Gestão Acadêmica - Rua Leopoldo Bulhões, 1.480. Térreo - Manguinhos-RJ - 21041-210
Tel.: (0-XX-21) 2598-2969 ou 08000-230085
E-mail: secaprofissional@ensp.fiocruz.br Homepage: <http://www.ensp.fiocruz.br>

Catálogo na fonte

Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica

Biblioteca de Saúde Pública

F383 Ferreira, Karla de Araujo

Análise de custo-efetividade de procedimentos para o adiamento da fase terminal da doença renal crônica associada ao diabetes mellitus e à hipertensão arterial sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. / Karla de Araujo Ferreira. Rio de Janeiro: s.n., 2009. 194 f., il., tab., graf.

Orientador: Silva, Leticia Krauss

Dissertação (mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2009

1. Insuficiência Renal Crônica. 2. Avanço da Doença.
3. Hipertensão. 4. Diabetes Mellitus. 5. Avaliação de Custo-Efetividade. I. Título.

CDD - 22.ed. – 616.614

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu esposo Renato, com amor e gratidão por sua compreensão, carinho, paciência e apoio durante todos os anos em que estivemos juntos e especialmente durante o período de elaboração deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Sérgio e Elisabeth pela educação familiar e pela oportunidade de uma boa educação escolar.

Às minhas filhas Ana Beatriz e Ana Luiza pela alegre presença em todos os dias da minha vida.

Ao meu filho João Vitor pelo carinho constante.

Ao meu esposo Renato, pela dedicação à família em todos os meus momentos de ausência.

A todos os docentes e secretários do Mestrado Profissionalizante em Gestão de Tecnologias de Saúde pela importante contribuição dada no desenvolvimento do curso.

À caríssima Renata Collazos por toda a atenção e dedicação prestada.

À amiga Cíntia Parenti pela amizade, pelo exemplo de dedicação aos estudos e pelo apoio imprescindível no desenvolvimento deste trabalho.

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pela oportunidade de formação oferecida.

À minha orientadora Letícia Krauss, pelo desafio proposto de trabalhar um tema de grande relevância em saúde pública, e pelos ensinamentos.

A todas as pessoas que me incentivaram com carinho e compreensão nos meses em que estive envolvida com as tarefas do mestrado.

EPÍGRAFE

“Devemos ser a mudança que desejamos ver no mundo”.

Mahatma Gandhi

RESUMO

O objetivo deste estudo foi realizar uma análise de custo-efetividade de propostas para o adiamento da fase terminal da doença renal crônica (ADRC) associada à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus no contexto nacional, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. Dentre as possibilidades de manejo da doença analisadas constam a experiência do ambulatório de DRC da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e a abordagem clínica tradicional, representada pela atenção fornecida hoje pelo SUS. As alternativas estudadas foram: Tratamento Tradicional do SUS com o uso de Inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) para o controle da pressão arterial; ADRC 1, representado pelo Programa de ADRC da UERJ; ADRC 2, como uma proposta de programa de ADRC de acordo com as diretrizes clínicas incluindo o uso do ARA II; ADRC 3, como uma proposta de programa de ADRC de acordo com as diretrizes clínicas incluindo com o uso de estatina; ADRC 4 como uma proposta de ADRC completa incluindo o uso de ARA II e estatina. O ADRC UERJ foi uma alternativa avaliada como um referencial para o SUS de um programa que oferece cuidado integral ao paciente portador de DRC com abordagem multidisciplinar. Os resultados mostraram que pacientes com nefropatia diabética no SUS, teriam uma expectativa de vida aproximada de 6,66 anos, enquanto que na UERJ a expectativa de vida seria de 11,56 anos. As alternativas ADRC 3 e ADRC 4 proporcionariam uma expectativa de vida de cerca de 16 anos, e 10 QALYS extras com relação ao SUS. Ao relacionar as dimensões custo e efetividade aplicando-se uma taxa de desconto de 5% ao ano, verificou-se que a alternativa mais vantajosa foi o ADRC 3, apresentando economia da ordem de R\$ 10.525,27 com relação ao SUS para cada ano adicional sobre a expectativa de vida, isto porque os pacientes prescindiriam de hemodiálise. A conclusão deste estudo é de que a simples disponibilização de medicamentos de eficácia reconhecida para o ADRC não é suficiente como estratégia para o cuidado adequado aos pacientes portadores de DRC no âmbito do SUS, mas que é fundamental a implementação efetiva das práticas já definidas pelo Ministério da Saúde para o manejo clínico dos pacientes.

Palavras-chave: insuficiência renal crônica, avanço da doença, hipertensão arterial, diabetes mellitus, custo-efetividade.

ABSTRACT

The objective of this study was to estimate the cost-effectiveness for some alternatives of Conservative Management of Chronic Kidney Disease (CKD) related to hypertension and diabetes mellitus under Brazilian Public Health System (SUS) perspective. These options include an experience of a conservative management based on a multidisciplinary approach performed by the University of Rio de Janeiro (UERJ) and the current practice that have been carried out in SUS. The point was to evaluate both, benefits and incremental costs that would result from a full coverage of technologies that are not still largely available in Brazilian primary care, like Angiotensin II-Receptor Antagonists (ARA II) and Statins. The alternatives assessed were: Current practice in SUS including Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors to treat hypertension; ADRC 1 represented by UERJ Program; ADRC 2 as a hypothetical program based on current guidelines, including the prescription of statins; ADRC 3 as a hypothetical program based on current guidelines, including the prescription of ARA II; and ADRC 4 as a hypothetical program based on current guidelines, including the prescription of ARA II and statins. The UERJ program was an alternative evaluated as a reference to SUS and as an example of a clinical management that offers a whole care to their CKD patients with a multidisciplinary team support. Results showed that SUS patients with diabetic nephropathy have a life expectancy of 6,66 years while UERJ patients have 11,56 years. Both alternatives ADRC 3 and 4, increase the SUS quality-adjusted life expectancy in about 10 years. The results of cost-effectiveness ratios discounted at 5% a.a. showed that the dominant strategy was ADRC 3 indicating costs savings of R\$ 10.525,27 for each year of life added compared to SUS. This occurs because in this alternative patients would not need hemodialysis during their lifetime. The conclusion is that, the addition of new drugs with efficacy evidence is not a sufficient strategy to provide an adequate management of CKD patients in SUS. Instead of it, it is essential the effective implementation of the practices that are already defined by the Ministry of Health for the management of CKD patients.

Word keys: kidney failure, disease progression, hypertension, diabetes mellitus, cost-effectiveness.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE QUADROS	16
LISTA DE FIGURAS	17
LISTA DE SIGLAS	19
1. INTRODUÇÃO.....	22
1.1 Síntese sobre a História Natural da DRC.....	29
1.2 A epidemiologia da DRC no Brasil	40
1.3 A atenção ao portador de DRC no SUS.....	53
2. JUSTIFICATIVA	70
3. OBJETIVOS.....	73
3.1 Objetivo geral	73
3.2 Objetivos específicos	73
4. METODOLOGIA.....	75
4.1 Modelo subjacente à análise de decisão	75
4.2 Seleção de tecnologias/procedimentos	79
4.3 Estimativa da eficácia das tecnologias/procedimentos selecionados	83
4.4 Descrição sumária das alternativas analisadas.....	97
4.5 Análise de decisão	101
4.6 Estimativa da efetividade.....	104
4.7 Padrões de efetividade utilizados com base na análise de evidências	108
4.8 Estimativa da efetividade das alternativas analisadas na fase dialítica (N5).....	112
4.9 Estimativa dos custos.....	116
4.10 Modelo de simulação de coortes.....	126
4.11 Análise de Sensibilidade	134
4.12 Considerações éticas	135
5. RESULTADOS	136
5.1 Efetividade estimada para as alternativas comparadas	136

5.2 Estimativa dos custos	140
5.3 Estimativa de custo-efetividade na nefropatia diabética.....	154
5.4 Estimativa de custo-efetividade na nefrosclerose hipertensiva	162
6. DISCUSSÃO	165
7. CONCLUSÃO.....	175
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	181
9 ANEXOS	192
Anexo 1. Estratégia de busca para ensaios clínicos sobre IECA.....	192
Anexo 2. Estratégia de busca para ensaios clínicos sobre IECA versus ARA II.....	193
Anexo 3. Estratégia de busca para meta-análises sobre ARA II.....	194
Anexo 4. Estratégia de busca para ensaios clínicos sobre estatinas	196
Anexo 5. Estratégia de busca para para ensaios clínicos sobre nefrosclerose hipertensiva.....	199

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Causas de insuficiência renal crônica terminal segundo dados do Ministério da Saúde versus inquérito da SBN.	47
Tabela 2: Taxa de mortalidade por algumas neoplasias e por insuficiência renal no ano de 2004 – Brasil.....	48
Tabela 3: Características dos pacientes do Programa de Adiamento da UERJ.....	106
Tabela 4: Estimativas para a perda média anual de FG, segundo doença de base	107
Tabela 5: Estimativa da efetividade do programa do ambulatório de nefrologia da UERJ em pacientes com DRC secundária ao diabetes na fase pré-diálise (N3 e N4).....	107
Tabela 6: Estimativa da efetividade do programa do ambulatório de nefrologia da UERJ em pacientes com DRC secundária à hipertensão na fase pré-diálise (N3 e N4).....	107
Tabela 7: Padrões para a efetividade do Tratamento Tradicional (SUS) em pacientes com DRC secundária ao diabetes na fase pré-diálise (N3 e N4).....	109
Tabela 8: Padrões para a efetividade do ADRC 2 em pacientes com DRC secundária ao diabetes na fase pré-diálise (N3 e N4).....	110
Tabela 9: Padrões para a efetividade do ADRC 3 em pacientes com DRC secundária ao diabetes na fase pré-diálise (N3 e N4).....	110
Tabela 10: Estimativa da efetividade do ADRC 4 em pacientes com DRC secundária ao diabetes na fase pré-diálise (N3 e N4).....	111
Tabela 11: Estimativa da efetividade do ADRC 5 em pacientes com DRC secundária a hipertensão na fase pré-diálise (N3 e N4).	111
Tabela 12: Padrões definidos para a probabilidade de óbito nos seis primeiros meses de diálise em pacientes com DRC secundária ao diabetes.....	115
Tabela 13: Frequência de consultas médicas por paciente com DRC no Tratamento Tradicional (SUS) segundo doença de base	120

Tabela 14: Frequência de exames laboratoriais por paciente com DRC no Tratamento Tradicional (SUS) segundo doença de base	120
Tabela 15: Frequência de consultas médicas e de outros profissionais por paciente com DRC no ADRC UERJ segundo estágio da doença.	122
Tabela 16: Frequência de exames laboratoriais por paciente com DRC no ADRC UERJ segundo estágio da doença.	122
Tabela 17: Parâmetro modificado na análise de sensibilidade.....	134
Tabela 18: Resumo dos padrões utilizados para estimar a efetividade das alternativas na nefropatia diabética.....	136
Tabela 19: Resumo dos padrões utilizados para estimar a efetividade das alternativas na nefropatia hipertensiva	136
Tabela 20: Sumário dos resultados de efetividade segundo alternativa na nefropatia diabética.....	138
Tabela 21: Sumário dos resultados de efetividade segundo alternativa na nefrosclerose hipertensiva.....	139
Tabela 22: Custo anual com consultas médicas por paciente com DRC no Tratamento Tradicional (SUS) segundo doença de base	140
Tabela 23: Custo anual com exames laboratoriais por paciente com DRC secundária a hipertensão arterial no Tratamento Tradicional (SUS)	140
Tabela 24: Custo anual de exames laboratoriais por paciente com DRC secundária a diabetes no Tratamento Tradicional (SUS)	141
Tabela 25: Consumo e custos anuais com medicamentos por paciente com DRC secundária a hipertensão arterial nos estágios pré-dialíticos (N3 e N4) do Tratamento Tradicional (SUS).....	143
Tabela 26: Consumo e custos anuais com medicamentos por paciente com DRC secundária a diabetes nos estágios pré-dialíticos (N3 e N4) do Tratamento Tradicional (SUS).....	143

Tabela 27: Custo anual em reais por paciente com DRC segundo a doença de base e macro-categorias de custo nos estágios pré-dialíticos (N3 e N4) no Tratamento Tradicional (SUS).....	144
Tabela 28: Consumo e custos anuais com medicamentos no Tratamento Tradicional (SUS) por paciente com DRC no estágio dialítico (N5).	144
Tabela 29: Custo anual em reais por paciente com DRC segundo a doença de base e categorias de custo no estágio dialítico (N5) no Tratamento Tradicional (SUS).....	145
Tabela 30: Consumo anual de consultas e custo por paciente no ADRC UERJ segundo especialidade profissional e estágio da DRC.....	146
Tabela 31: Custo anual com exames laboratoriais por paciente no ADRC UERJ segundo estágio da DRC ao ingressar no programa.	146
Tabela 32: Custo anual com medicamentos no ADRC UERJ por paciente com DRC secundária à hipertensão nos estágios pré-dialíticos (N3 e N4)	148
Tabela 33: Custo anual com medicamentos no ADRC UERJ por paciente com DRC secundária à diabetes nos estágios pré-dialíticos (N3 e N4).	148
Tabela 34: Custo anual em reais por paciente com DRC secundária a hipertensão segundo macro-categorias de custo nos estágios pré-dialíticos (N3 e N4) no ADRC UERJ.....	149
Tabela 35: Custo anual em reais por paciente com DRC secundária a diabetes segundo macro-categorias de custo nos estágios pré-dialíticos (N3 e N4) no ADRC UERJ.....	149
Tabela 36: Custo anual com medicamentos no ADRC UERJ por paciente com DRC secundária a hipertensão no estágio dialítico (N5).....	149
Tabela 37: Custo anual com medicamentos no ADRC UERJ por paciente com DRC secundária à diabetes no estágio dialítico (N5)	150
Tabela 38: Custo anual em reais por paciente com DRC segundo categorias de custo e doença de base no estágio dialítico (N5) no ADRC UERJ.	150
Tabela 39: Custo anual por paciente com medicamentos no ADRC 2 na DRC secundária ao diabetes	151

Tabela 40: Custo anual por paciente com medicamentos no ADRC 3 na DRC secundária ao diabetes	152
Tabela 41: Custo anual por paciente com medicamentos no ADRC 4 na DRC secundária ao diabetes	152
Tabela 42: Custo anual em reais por paciente com DRC secundária ao diabetes nas alternativas ADRC 2, ADRC 3 e ADRC 4 segundo fase da doença.....	153
Tabela 43: Custo anual em reais por paciente com DRC secundária à hipertensão nas alternativas ADRC 2, ADRC 3 e ADRC 4 segundo fase da doença.....	153
Tabela 44: Sumário dos resultados de efetividade e custos segundo alternativa para o ADRC na nefropatia diabética.....	155
Tabela 45: Sumário dos resultados de efetividade e custos segundo alternativa para o ADRC na nefropatia diabética, descontados a uma taxa de 5% ao ano.	156
Tabela 46: Custos incrementais (ΔC), Efetividade Incremental (ΔE), e razão de custo-efetividade incremental ($\Delta C / \Delta E$) segundo alternativas para o ADRC na nefropatia diabética.....	158
Tabela 47: Sumário dos resultados de efetividade e custos segundo alternativa para o ADRC na nefrosclerose hipertensiva	162
Tabela 48: Sumário dos resultados de efetividade e custos segundo alternativa para o ADRC na nefrosclerose hipertensiva, descontados a uma taxa de 5% ao ano.....	163

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Estágios da doença renal crônica.....	22
Quadro 2: Fatores de risco potenciais para susceptibilidade e início de DRC para cada tipo de doença renal	35
Quadro 3: As principais fontes de informação sobre a DRC no Brasil.....	42
Quadro 4: Medicamentos disponibilizados às unidades básicas de saúde do SUS para o tratamento da hipertensão e do diabetes ¹⁹	59
Quadro 5: Manejo da hipertensão arterial sistêmica indicada pelo Ministério da Saúde.....	64
Quadro 6: Descrição preliminar dos principais procedimentos terapêuticos presentes nas alternativas analisadas.	97
Quadro 7: Procedimentos diferenciais nas alternativas 2, 3 e 4.....	98
Quadro 8: População abrangida e desfechos selecionados para compor a análise de decisão	102
Quadro 9: Macrocategorias de custos/recursos incluídos na análise de custo-efetividade	117
Quadro 10: Medicamentos utilizados pelos pacientes com DRC no Tratamento Tradicional (SUS).....	120
Quadro 11: Medicamentos utilizados pelos pacientes com DRC no ADRC UERJ.....	122
Quadro 12: Relação de medicamentos das alternativas de adiamento da DRCT.....	124
Quadro 13: Resumo das referências adotadas para caracterizar o consumo de recursos e os custos das alternativas avaliadas.	125

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Taxas anuais de transição entre os estágios de nefropatia e para óbito por qualquer causa ²⁷	32
Figura 2: História Natural da DRC e estratégias de intervenção ³¹	33
Figura 3: Número absoluto de pacientes em diálise e prevalência (por milhão da população) por ano no período de 2001 a 2007.....	45
Figura 4: Prevalência (por milhão da população) de pacientes em diálise segundo região geográfica no ano de 2007.....	45
Figura 5: Valores anuais aprovados (em reais) para o grupo de procedimentos de terapia renal substitutiva no SUS, no período de 2000 a 2007.....	50
Figura 6: Proporção dos pacientes cadastrados no Hiperdia, segundo doença presente, Brasil, 2008.....	60
Figura 7: Histograma dos pacientes cadastrados no Hiperdia e proporção acumulada em cada faixa etária, Brasil, 2008.	61
Figura 8: Proporção dos pacientes cadastrados no Hiperdia, segundo fatores de risco e presença de complicações, Brasil 2008.	62
Figura 9: Número de pacientes com medicamentos prescritos no Programa Hiperdia no ano de 2007, Brasil, 2008.	63
Figura 10: Evolução clínica da DRC e tecnologias de <i>screening</i> e intervenção.	76
Figura 11: Esquema hipotético da evolução clínica de pacientes com DRC secundária a diabetes ou hipertensão.....	76
Figura 12: Esquema hipotético da evolução clínica de pacientes com DRC secundária a diabetes ou hipertensão em diferentes possibilidades de manejo clínico.....	77
Figura 13: Esquema representativo da análise de decisão de alternativas para o ADRC	103

Figura 14: Distribuição dos pacientes do programa da UERJ segundo o estágio inicial da DRC	106
Figura 15: Modelo de progressão da DRC correspondente ao recorte dado na análise de custo-efetividade.....	126
Figura 16: Sobrevida de coortes hipotéticas de pacientes com idade média de 55 anos e DRC secundária a diabetes iniciando em N3.	137
Figura 17: Sobrevida de coortes hipotéticas de pacientes com idade média de 55 anos e DRC secundária a hipertensão arterial iniciando em N3.....	139
Figura 18 : Custos relativos a coortes hipotéticas de pacientes com idade média de 55 anos e DRC secundária a diabetes iniciando em N3.	154
Figura 19: Custo médio por paciente ao longo da vida e efetividade das alternativas analisadas na nefropatia diabética (expectativa de vida em anos).....	157
Figura 20: Custo médio por paciente ao longo da vida e utilidade das alternativas analisadas na nefropatia diabética (anos de vidas ajustados por QALY).....	157
Figura 21: Razão de custo efetividade incremental das alternativas analisadas com relação ao Tratamento Tradicional (SUS) para a expectativa de vida em anos na nefropatia diabética.....	159
Figura 22: Razão de custo efetividade incremental das alternativas analisadas com relação ao Tratamento Tradicional (SUS) para a expectativa de vida em anos ajustados por qualidade (QALYs) na nefropatia diabética.....	159
Figura 23: Análise de sensibilidade - Custo médio por paciente ao longo da vida e efetividade das alternativas analisadas (expectativa de vida em anos).	161
Figura 24: Análise de sensibilidade - Custo médio por paciente ao longo da vida e utilidade das alternativas analisadas (anos de vidas ajustados por QALY).	161
Figura 25: Custo médio por paciente ao longo da vida e efetividade das alternativas analisadas na nefrosclerose hipertensiva (expectativa de vida em anos).	163
Figura 26: Custo médio por paciente ao longo da vida e efetividade das alternativas analisadas na nefrosclerose hipertensiva (QALY).	164

LISTA DE SIGLAS

ACE – Análise de custo-efetividade

ADRC – Adiamento do estágio final da doença renal crônica

AD – Análise de decisão

A II – Angiotensina II

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARA II - Antagonista do receptor da angiotensina II

AVC – Acidente vascular cerebral

APAC - Sistema de Informação de Procedimentos de Alta Complexidade

CNDDM - Campanha Nacional de Detecção de Diabetes *mellitus*

CNDHA -Campanha Nacional de Detecção de Hipertensão Arterial

CAPD – Diálise peritoneal contínua

CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

CONASS - Conselho Nacional de Secretários Estaduais de Saúde

CONASEMS - Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde

DATASUS – Departamento de Informática do SUS

DCV – Doença cardiovascular

DM - Diabetes mellitus

DP – Diálise peritoneal

DRC – Doença renal crônica

DRCT - Doença renal crônica terminal ou em estágio final

IRCT – Insuficiência renal crônica terminal ou em estágio final

ECA – Enzima conversora de angiotensina

FAV – Fístula arterio-venosa

HA – Hipertensão arterial sistêmica

HD – Hemodiálise

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HLA – Antígenos leucocitários humanos

HIPERDIA - Sistema de cadastramento e acompanhamento de hipertensos e diabéticos

HUPE -Hospital Universitário Pedro Ernesto

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICC - Insuficiência cardíaca congestiva

IECA – Inibidor da enzima conversora de angiotensina

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

MS – Ministério da Saúde

NKF – National Kidney Foundation

NKF – KDOQI™ - Iniciativa de Qualidade em Desfechos de Doenças de Doenças Renais da Fundação Nacional do Rim dos EUA

NOB 01/96 – Norma Operacional Básica do Sistema Único de Saúde

NOAS-SUS 01/01 – Norma Operacional da Assistência à Saúde/SUS.

OR – *Odds ratio* (razão de chances)

PA – Pressão arterial

PAD – Pressão arterial diastólica

PAM – Pressão arterial média

PAS – Pressão arterial sistólica

PDR - Plano Diretor Regional

PF – Preço fabricante

PMC – Preço máximo ao consumidor

PNAD - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios

PRAHADM - Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus

PPI - Programação Pactuada Integrada

RAC - Razão albumina / creatinina urinária

RENAME – Relação de Medicamentos Essenciais

RR – Risco relativo

FG - Filtração glomerular

SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia

TRS - Terapia renal substitutiva

SAS - Secretaria de Atenção à Saúde

SIA-SUS -Sistema de Informação Ambulatorial

SUS – Sistema Único de Saúde

UBS – Unidade básica de saúde

UERJ - Universidade do Estado do Rio de Janeiro

UKPDS - UK Prospective Diabetes Study

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida como uma síndrome progressiva caracterizada pela presença de lesão do rim e pela perda irreversível de parte da função renal indicada pela taxa de filtração glomerular (FG). Indivíduos que apresentem algum tipo de lesão renal, ou seja, presença de anormalidades estruturais ou funcionais dos rins indicadas por marcadores anormais no sangue ou na urina, e/ou anormalidades em testes de imagem, por um período superior a três meses, são considerados portadores de DRC, independente do nível de filtração glomerular. De maneira análoga, indivíduos que apresentem nível de filtração glomerular $FG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ por um período superior a três meses também são classificados como portadores de DRC, independente da presença de lesão nos rins. Esse nível de função renal, considerado como limite para caracterizar a DRC, representa uma perda de cerca da metade ou mais da função renal normal de uma pessoa adulta¹. Trata-se de uma lesão renal com perda progressiva e irreversível da função dos rins - glomerular, tubular e endócrina².

Dessa forma, a definição de DRC serve tanto para pacientes que perderam 10% da função renal global como para aqueles que perderam 90%, no entanto, a presença de sintomas e de alterações nos exames laboratoriais ocorre de acordo com o grau de comprometimento renal³. Os estágios da DRC (Quadro 1) indicam o nível de comprometimento dos rins e são definidos com base nos níveis de função renal representados pela taxa de filtração glomerular¹.

Quadro 1: Estágios da doença renal crônica

Estágio	Descrição	FG (mL/min/1,73m²)
1 (N1)	Lesão renal com FG normal ou preservada	≥ 90
2 (N2)	Lesão renal com diminuição leve da FG	60-89
3 (N3)	Diminuição moderada da FG	30-59
4 (N4)	Diminuição severa da FG	15-29
5 (N5)	DRC terminal ou dialítica	<15 (ou diálise)

* Quadro adaptado^{1,2}.

Os rins exercem uma função vital, na medida em que são responsáveis pela eliminação de toxinas e pela regulação do volume de líquidos e filtragem do sangue. Nos estágios

iniciais da DRC, os efeitos sobre o estado geral de saúde são assintomáticos. Na sua fase mais avançada (estágio 5) os rins não conseguem manter a normalidade do meio interno do paciente e à medida que a insuficiência renal avança e ocorre acúmulo de substâncias no sangue, o indivíduo apresenta sintomas de fadiga, cansaço fácil, espasmos musculares e câimbras, anemia, retenção de líquidos no corpo, redução do volume de urina, falta de ar, inchaço, hipertensão, falta de apetite, náusea, vômitos, coma e confusão mental⁴. A denominada falência renal corresponde a um nível de FG inferior a 15 mL/min/1,73m² acompanhada em muitos casos, por sinais de uremia ou pela necessidade de entrada em alguma modalidade de terapia renal substitutiva (diálise ou transplante)².

O termo estágio terminal da DRC (DRCT), ou estágio final da doença renal foi adotado nos EUA para fins administrativos pelo Medicare e inclui aqueles pacientes que recebem procedimentos de terapia renal substitutiva (TRS), independente do nível de FG¹. No Brasil, a nomenclatura adotada pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) para designar o período mais avançado da doença é “fase terminal de insuficiência renal crônica”². As possibilidades terapêuticas imprescindíveis pra a manutenção da vida do paciente nesta fase da doença são os denominados, procedimentos de TRS, que são: a hemodiálise (HD), a diálise peritoneal (DP) e o transplante. Esse último também pode ser iniciado no período pré-dialítico, quando é conhecido como transplante pré-emptivo. O método a ser adotado em cada caso, deve ser individualizado, levando-se em consideração as características clínicas, sócio-econômicas e a escolha do paciente⁵.

No Brasil, cerca de 91% dos pacientes em diálise no SUS no ano de 2007 eram submetidos à modalidade HD e os 9% restantes realizavam DP⁶. No mesmo ano, de acordo com dados do Ministério da Saúde, foram realizados 3.064 transplantes de rim⁷. Grosso modo, o total de transplantes realizados em 2007 pelo SUS corresponde à cerca de 9% dos pacientes em diálise que estavam inscritos na fila de espera para transplante (de acordo com a estimativa da SBN), o que significa um acesso restrito a esta modalidade terapêutica. A HD é um procedimento complexo que proporciona a limpeza e filtragem do sangue, retirando do organismo os resíduos prejudiciais como o excesso de sal e de líquidos, controlando a pressão arterial e mantendo o equilíbrio de substâncias químicas como o sódio, o potássio e cloretos. De uma forma geral, o paciente pode necessitar de 3 a 4 sessões por semana com duração de 3 a 4 horas. Do ponto de vista do paciente, o tratamento é doloroso, de longa duração e provoca uma

série de limitações, pois reduz o tempo disponível para o trabalho e para outras atividades. Em termos de qualidade de vida, os principais problemas são: o isolamento social, o desemprego, a dependência no contexto familiar, limitação da atividade física, disfunção sexual, impossibilidade de viagens longas devido ao tratamento, etc⁸.

Dessa forma, a DRCT ou fase terminal de insuficiência renal crônica é um problema de saúde pública que além de causar impacto negativo sobre a qualidade de vida de seus portadores, é também responsável pelo consumo de uma quantidade muito elevada de recursos de saúde em vários países do mundo. De acordo com informações da National Kidney Foundation⁹ (NKF), entidade norte-americana, a DRC é um problema de saúde que afeta mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo e mais de um milhão delas recebem algum procedimento de TRS.

Nos EUA, o número de pessoas com DRCT atendidas pelo Medicare dobrou nos últimos 10 anos e os gastos totais com a doença correspondem a aproximadamente, 24% dos gastos do Medicare, sendo que 16% são destinados exclusivamente aos cuidados no estágio terminal da doença⁹. No Brasil, no ano de 2002 foram beneficiados aproximadamente, 71.000 pacientes em diálise peritoneal e hemodiálise, produzindo um gasto em torno de R\$800 milhões, ou seja, com um gasto médio por paciente/ano de R\$11.300,00. Atualmente, o gasto total com esse tipo de terapia representa 13% dos gastos com os procedimentos de média e alta complexidade realizados pelo SUS. No entanto, dados do Ministério da Saúde (MS) estimam que na realidade, a escala do problema é muito maior e que cerca de 174 mil brasileiros necessitam de algum tipo de TRS¹⁰. De acordo com o relatório intitulado "Perfil da Doença Renal Crônica - O Desafio Brasileiro" preparado pelo Grupo Multisetorial de Doença Renal Crônica da Sociedade Brasileira de Nefrologia¹¹ (SBN), estima-se que existam atualmente no Brasil mais de dois milhões de portadores de algum grau de disfunção renal. Isso equivale a aproximadamente 1% da população brasileira, entretanto, o relatório indica que cerca de 70% desses pacientes desconhecem o diagnóstico e uma parcela mínima tem acesso ao diagnóstico e tratamento adequados. Alguns autores¹² estimam que o número de brasileiros com doença renal crônica seja da ordem de 1.112.456.

De acordo com as Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica², os fatores de risco elevado para o desenvolvimento da DRC são hipertensão arterial sistêmica (HA), diabetes mellitus (DM) e história familiar de DRC, enquanto os fatores de risco médio

são enfermidades sistêmicas, infecções urinárias de repetição, litíase urinária repetida, uropatias, crianças menores de cinco anos, adultos com mais de 60 anos e mulheres grávidas.

Segundo a NKF¹ a definição da DRC não inclui a hipertensão arterial, contudo, a pressão alta é uma causa e uma consequência comum da DRC, de forma que, pacientes com DRC e hipertensão, apresentam maior risco de perda de FG e maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares. A hipertensão arterial está associada a anormalidades patológicas dos rins, e a uma perda de FG mais acelerada de acordo com a idade. Pessoas com hipertensão devem ser cuidadosamente avaliadas com relação à possibilidade de DRC, especialmente aquelas com FG diminuído. De acordo com a Iniciativa de Qualidade em Desfechos de Doenças Renais da Fundação Nacional do Rim dos EUA (NKF – KDOQITM), o nível de filtração glomerular diminuído corresponde a valores de FG inferiores a 90 mL/min/1,73m².

A coexistência dos diagnósticos de DM e HA aumenta dramaticamente o risco de doença renal, sendo que nos EUA o diabetes é a principal causa de DRCT¹³. A elevação da pressão arterial e a albuminúria (perda de albumina pela urina) são os principais fatores de risco não genéticos para o rápido declínio da função renal em pacientes com nefropatia diabética. A incidência de DRC é maior entre as pessoas que possuem ambas as doenças, DM e HA, assim como, entre estas também é maior a prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares, incluindo dislipidemia, microalbuminúria, hiperuricemia, tendência trombótica e hipertrofia do ventrículo esquerdo. Além disso, pessoas com DM e HAS possuem cerca de 5 a 6 vezes maior risco de chegar ao estágio 5 da DRC se comparados a hipertensos sem diabetes¹⁴. Apesar da DRC em seu estágio final ser uma grave complicação entre pacientes diabéticos e hipertensos, são os eventos cardiovasculares a principal causa de óbito nesse grupo¹⁵. A probabilidade de pacientes com DRC de morrer em decorrência de doenças cardiovasculares (DCV) é maior do que a de chegar ao estágio final da DRC. As DCV constituem a principal causa de óbito nos pacientes com DRC em fases iniciais¹⁶.

Nos EUA, apesar dos esforços empenhados em estratégias de prevenção e das recomendações desenvolvidas por várias organizações públicas, a incidência da DRCT devido ao diabetes não pára de aumentar. Alguns autores¹³ acreditam que isto pode ser explicado pelo fato de que a mortalidade por doenças cardiovasculares declinou e isso

fez com que um maior número de indivíduos desenvolva a DRC até seu estágio terminal. Esses autores especulam também a possibilidade dos profissionais de saúde não educarem adequadamente seus pacientes e esses pacientes por sua vez, não aderirem ao tratamento prescrito¹³. O diabetes é uma comorbidade presente em mais de 42% dos pacientes que realizam procedimentos de TRS nos EUA, dentre estes, mais de 90% eram hipertensos quando evoluíram para DRCT¹³. De acordo com a SBN⁶, a hipertensão e o diabetes são as morbidades responsáveis por cerca da metade dos pacientes que se encontram em tratamento dialítico no Brasil, sendo que a parcela de pacientes diabéticos corresponde a 25% do total. Nos anos 90, a porcentagem de pacientes diabéticos entre os dialisados era de 8%, aumentou para 14% entre os anos de 1997 e 2000, e finalmente para 25% em 2006⁶.

Estima-se que a prevalência da hipertensão arterial entre a população brasileira adulta é de 25%, o que corresponde a cerca de 26 milhões de indivíduos. A prevalência estimada de diabetes é de 7,5% da população adulta, o que equivale à cerca de 7,7 milhões de pessoas, sendo que 30% destes teriam potencial para desenvolver DRC¹⁷. Em uma escala mundial, a tendência é de que nas próximas décadas, as populações dos países em desenvolvimento apresentem um aumento expressivo da prevalência do DM, devido entre outros fatores, à rápida transição econômica que possibilita a ampliação do acesso à alimentação, e, por conseguinte ao aumento da obesidade que é um dos principais fatores determinantes do DM⁹. Portanto, o aumento da prevalência da obesidade, da hipertensão e do diabetes, aliado ao aumento da expectativa de vida da população sugerem o aumento também da prevalência da DRC em nosso meio.

Tendo em vista a complexidade da doença e a clara necessidade de frear o seu crescimento, vários modelos de manejo da DRC têm sido desenvolvidos de forma a retardar a sua progressão para estágios mais avançados que exijam dependência de diálise ou de transplante para a manutenção da vida. Hoje, uma grande quantidade de evidências sugere que algumas complicações e resultados da DRC podem ser prevenidos ou mesmo adiados por medidas preventivas que incluem a detecção precoce e o tratamento adequado⁹. A Iniciativa de Qualidade em Desfechos de Doenças Renais da Fundação Nacional do Rim dos EUA (NKF – KDOQITM) publicou em 2007 as Diretrizes e Recomendações Clínicas para o Diabetes e Doença Renal Crônica. Trata-se da primeira diretriz clínica a contemplar os aspectos de avaliação, diagnóstico, e manejo de pacientes com DRC e diabetes, oferecendo estratégias para o manejo da hipertensão,

dislipidemia e nutrição, entre outros⁹. No Brasil, as Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica publicadas no ano de 2004 pela SBN apresentaram um capítulo específico relacionado à prevenção da progressão da DRC¹⁸. A proposta de adiamento da progressão da DRC apresentada pela KDOQITM tem como ponto chave, o alto risco desses pacientes de desenvolverem doenças cardiovasculares. As principais possibilidades de resultados decorrentes da difusão dos procedimentos preconizados por essas diretrizes são a de evitar óbitos decorrentes das complicações da DRC e a de melhorar a qualidade de vida desses pacientes, além da consequência de diminuição dos custos dos sistemas de saúde com TRS. Ambas diretrizes definem com base em evidências classificadas segundo critérios próprios, um conjunto de procedimentos considerados críticos para a preservação da função renal, tais como o controle rigoroso da pressão arterial (PA), dieta com redução protéica e o controle da glicemia no caso de pacientes diabéticos, dentre outros^{9,18}.

No Brasil, o Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus¹⁹ e o Programa Nacional de Assistência Farmacêutica para Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus²⁰ são propostas recentes do Ministério da Saúde para prestação de assistência diferenciada aos pacientes hipertensos e diabéticos, que têm por principal aspecto, a busca da garantia de fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento dessas doenças no âmbito do Sistema Único de Saúde¹⁹. O Programa Farmácia Popular do Brasil também proporciona a aquisição de medicamentos a custos bastante reduzidos para a população, tanto para a parcela assistida pelo SUS quanto para a atendida pela saúde suplementar, seu objetivo é ampliação do acesso aos medicamentos essenciais²¹.

Ainda no Brasil, um exemplo que merece destaque é a iniciativa desenvolvida na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), através do ambulatório de DRC da Disciplina de Nefrologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) que no ano de 1997 estabeleceu um programa de acompanhamento de pacientes renais crônicos com equipe multidisciplinar, adotando procedimentos de eficácia conhecida para retardar a progressão da doença. Os resultados de 301 pacientes acompanhados pelo programa indicaram o controle da perda de FG em níveis capazes de reduzir a velocidade de progressão da DRC³.

O presente estudo teve por objetivo a análise de custo-efetividade de alternativas às práticas atuais do SUS para o manejo da DRC visando o adiamento da sua progressão e a diminuição de óbitos por DCV. Dentre essas alternativas, constam o programa em andamento na UERJ e propostas de adiamento da progressão da doença renal crônica (ADRC) que revêem e suplementam o tratamento tradicional (SUS) com relação a diversos objetivos e procedimentos.

1.1 Síntese sobre a História Natural da DRC

As principais referências metodológicas sobre análise de custo efetividade^a indicam que o primeiro passo para realização desse tipo de estudo natureza é a descrição da doença em termos clínicos e epidemiológicos, tomando-se por base o contexto pretendido para a avaliação²². A descrição da história natural da doença (HND) e de sua evolução prognóstica fornece subsídios importantes para a estruturação do modelo de decisão a ser utilizado na ACE, pois o exame detalhado os fatores de risco e dos fatores prognósticos associados à doença direcionam o planejamento das ações clínicas e das estratégias de intervenção que serão consideradas no modelo²³. A seguir, apresenta-se a contextualização da DRC no Brasil em termos epidemiológicos e em termos das políticas de saúde atualmente existentes. O conhecimento dos fatores prognósticos mais importantes na DRC também é fundamental para a delimitação das intervenções consideradas na análise de decisão para a análise de custo-efetividade (ACE).

A DRC consiste em uma diminuição lenta e progressiva da função renal devido ao acúmulo de produtos da degradação metabólica no sangue. Esse tipo de lesão nos rins pode ser causado, em muitos casos, pela hipertensão e pelo diabetes, que causam danos irreversíveis ao órgão. Na DRC, os sintomas manifestam-se lentamente. Contudo, no estágio inicial, os efeitos sobre o estado geral de saúde são assintomáticos. Com o progresso da doença, ou seja, à medida que a insuficiência renal avança e ocorre acúmulo de substâncias no sangue, o indivíduo apresenta sintomas de fadiga, cansaço fácil, espasmos musculares e câimbras, anemia, retenção de líquidos no corpo, redução do volume de urina, falta de ar, inchaço, hipertensão, falta de apetite, náusea, vômitos, coma e confusão mental. Isto porque à medida que ocorre progressão da doença, as conseqüências metabólicas do estado urêmico começam a se manifestar, comprometendo praticamente todos os sistemas do organismo²⁴.

Com relação ao controle hidroeletrolítico, podem ocorrer expansão ou depleção de volume, hipercalemia, acidose metabólica, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipermagnesemia, hipernatremia ou hiponatremia. As manifestações do sistema renal são principalmente noctúria (o paciente acorda várias vezes para urinar), poliúria (aumento do volume urinário), oligúria (redução do volume urinário) e edema. No

1) _____

^a Com referência a Drummond , Stoddard e Torrance (1997) e Gold , Siegel, Russel e Weinstein (1996).

sistema cardiovascular, a progressão da DRC se manifesta pelo surgimento de hipertensão arterial sistêmica, pericardite, insuficiência cardíaca ou arritmia. As consequências hematológicas podem incluir anemia, coagulopatia e linfocitopenia. No trato gastrointestinal, surgem anorexia, náuseas e vômitos, hemorragia digestiva, soluços e gosto metálico. O paciente pode apresentar alterações neurológicas, tais como fadiga, insônia, asterixe, neuropatia periférica, irritabilidade, câimbras, tremor, convulsões, estupor, fraqueza muscular e coma. No sistema osteomuscular, a progressão da DRC leva à osteodistrofia e à miopatia proximal. Podem surgir intolerância a carboidratos e desnutrição (sistema endócrino). As alterações no metabolismo podem levar à infertilidade, amenorréia, hiperuricemia, dislipidemia, hiperparatireoidismo secundário e osteodistrofia renal. Por fim, do ponto de vista dermatológico, o paciente pode apresentar-se pálido, com prurido, hiperpigmentação ou equimose²⁵.

Nos pacientes com DRC, comumente encontram-se alterações laboratoriais que apontam para o diagnóstico e sua magnitude. No sangue, podem ser evidenciados aumento de uréia, creatinina, fósforo, ácido úrico, potássio, magnésio, fosfatase alcalina, paratormônio, glicose, colesterol e triglicérides; diminuição de bicarbonato, cálcio, ferro, albumina, calcitriol e eritropoetina. Na urina, podem ser observados isostenúria, proteinúria, cilindros céreos e largos. Na ecografia dos rins, esses se apresentam contraídos. Na avaliação inicial do paciente com DRC, devem ser investigadas causas reversíveis de insuficiência renal, tais como: hipoperfusão renal (desidratação, insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática descompensada, síndrome nefrótica e doença ateroembólica renal), drogas nefrotóxicas (aminoglicosídeos, contrastes iodados, antiinflamatórios não-esteróides, diuréticos, anfotericina), obstrução (hiperplasia prostática, neoplasias, urolitíase, necrose de papila renal, fibrose retroperitoneal, bexiga neurogênica), infecção (urinária, sepse), crise hipertensiva, metabólicas (hipercalcemia, hiperuricemia, hiperglicemia) e doenças sistêmicas (lúpus eritematoso sistêmico, mieloma múltiplo, vasculites). Nestas situações, a progressão da DRC pode ser interrompida ou revertida por meio do tratamento das causas específicas. Com exceção dos casos citados acima, geralmente o paciente progride com queda progressiva do ritmo de filtração glomerular - RFG durante vários anos²⁵.

Ao longo da progressão da DRC, os pacientes podem apresentar situações de emergência, que levam muitas vezes esses pacientes a uma piora abrupta da função

renal e até a óbito. Essas situações incluem a hipercalemia, a acidose grave, a hipervolemia com edema pulmonar, a pericardite com tamponamento cardíaco, o coma urêmico profundo, a emergência hipertensiva, a coagulopatia com hemorragia digestiva, a hiponatremia e a hipocalcemia sintomáticas²⁴.

Na sua fase mais avançada, denominada fase terminal de insuficiência renal crônica (DRCT), os rins não conseguem manter a normalidade do meio interno do paciente, A DRC em seu estágio terminal é uma condição fatal, a menos que o paciente seja submetido a tratamento de terapia renal substitutiva (TRS) ou a transplante de rim. O tratamento dialítico visa substituir, parcial ou totalmente, a função renal e, ao mesmo tempo, corrigir o metabolismo do indivíduo, que se encontra alterado devido ao mau funcionamento desse órgão. O tratamento por meio da diálise tem a finalidade principal de dar sobrevida ao paciente²⁴.

Nos pacientes com bom controle da hipertensão arterial, manejo dietético e controle dos possíveis fatores agravantes, a DRC pode progredir lentamente, demorar muitos anos para necessitar de uma terapia renal substitutiva. Considera-se que a melhor indicação de diálise é a incapacidade do tratamento conservador em manter a qualidade de vida do paciente sem prejuízos nutricionais ou agravamento de complicações crônicas da uremia. Desta forma, não há um valor determinado de uréia, creatinina ou clearance de creatinina que determine o início da diálise. Os pacientes com DRC que não são submetidos a controle rigoroso dietético, medicamentoso e de hábito de vida e que não são devidamente preparados para o início da diálise possuem alto risco de óbito nos primeiros seis meses de diálise²⁶.

As doenças cardiovasculares são as comorbidades que se constituem como principal causa de morte em pacientes com falência renal, pois os entre os portadores de DRC a prevalência de fatores de risco para DCV é mais alta do que na população em geral¹. Em um estudo²⁷ realizado a partir dos dados de pacientes com diabetes tipo 2 do UK *Prospective Diabetes Study (UKPDS)*, observou que as taxas de óbito e de progressão para macroalbuminúria (alta elevação de excreção urinária de albumina associada ao declínio progressivo da taxa de FG, aumento de PA e risco elevado de falência renal) foram iguais no estágio de microalbuminúria (elevação modesta de excreção urinária de albumina associada a uma função renal estável, mas com alto risco de macroalbuminúria e progressão para falência renal). No entanto, no estágio de

macroalbuminúria, a taxa de óbito ultrapassou a de progressão da doença renal. Um número maior de pessoas que atingem o estágio 3 morrem, primariamente de doença cardiovascular, do que progredem para falência renal, especialmente se eles também têm diabetes (Figura 1).

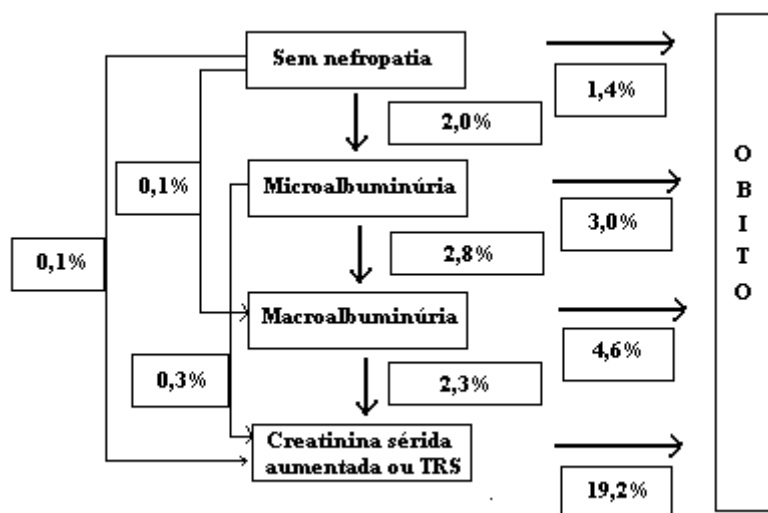


Figura 1: Taxas anuais de transição entre os estágios de nefropatia e para óbito por qualquer causa²⁷.

Com relação à nefropatia diabética¹, geralmente a doença renal segue curso clínico característico após a instalação do diabetes, inicialmente manifestada por microalbuminúria, e a seguir por proteinúria clínica, hipertensão e aumento no ritmo de perda de FG. Alguns estudos^{28,29} realizados com pacientes diabéticos tipo 1 ou 2 com albuminúria que não receberam tratamento antihipertensivo demonstraram que o declínio de FG ocorreu na faixa de 10 a 14 mL/min/ano. Foi demonstrado que o uso precoce de antihipertensivos pode reduzir a albuminúria e o ritmo de declínio do RFG para 5,2 mL/min/ano em pacientes diabéticos tipo 2 com albuminúria, com função renal relativamente bem preservada³⁰. Pacientes com diabetes e DRC apresentam alto risco de perda de função renal e de eventos cardiovasculares, no entanto, o tratamento dos fatores de risco reduz a chance de ocorrência dos dois desfechos. Felizmente as

estratégias de tratamento para redução dos riscos de doença renal e cardiovascular se sobrepõem⁹.

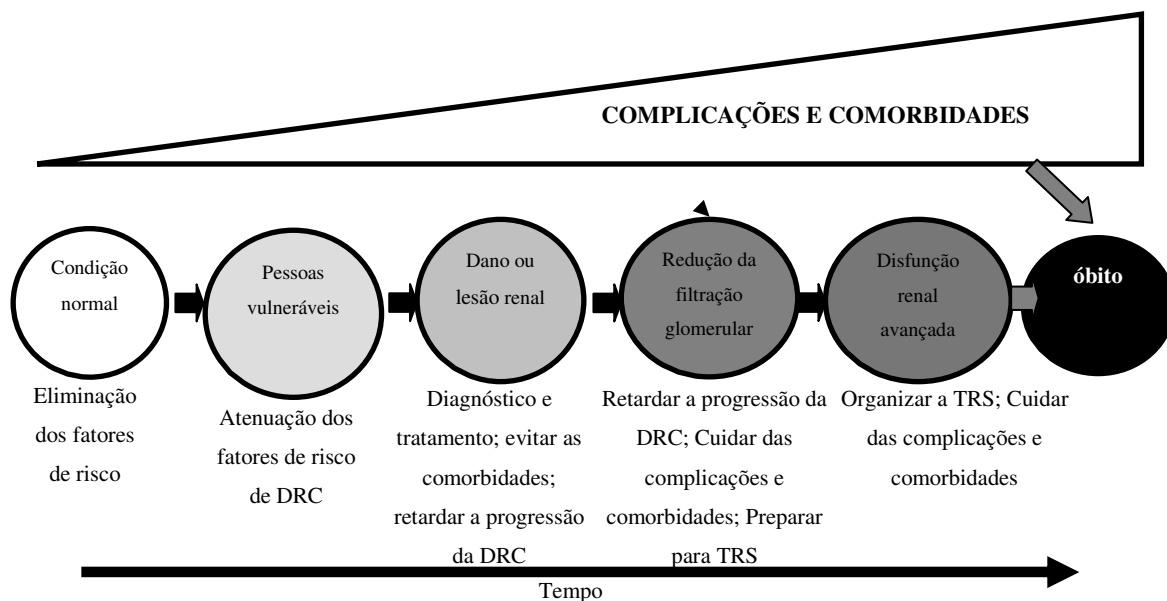


Figura 2: História Natural da DRC e estratégias de intervenção³¹

Para efeitos didáticos e clínicos, a DRC é dividida em seis estágios², de acordo com o grau de função renal do paciente (Quadro 1). Estes estágios são:

Fase de função renal normal sem lesão renal – importante do ponto de vista epidemiológico, pois inclui pessoas integrantes dos chamados grupos de risco (hipertensos, diabéticos, parentes de hipertensos, diabéticos e portadores de DRC, etc), que ainda não desenvolveram lesão renal.

Fase de lesão com função renal normal (N1)– corresponde às fases iniciais de lesão renal com filtração glomerular preservada, ou seja, o ritmo de filtração glomerular ainda está acima de 90 ml/min/1,73m².

Fase de insuficiência renal funcional ou leve (N2) - ocorre no início da perda de função dos rins. Nesta fase, os níveis de uréia e creatinina plasmáticas ainda são normais, não há sinais ou sintomas clínicos importantes de insuficiência renal e somente métodos acurados de avaliação da função do rim (métodos de depuração, por exemplo)

irão detectar estas anormalidades. Os rins conseguem manter razoável controle do meio interno. Compreende a um ritmo de filtração glomerular entre 60 e 89 ml/min/1,73m².

Fase de insuficiência renal laboratorial ou moderada (N3) - nesta fase, embora os sinais e sintomas da uremia possam estar presentes de maneira discreta, o paciente mantém-se clinicamente bem. Na maioria das vezes, apresenta somente sinais e sintomas ligados à causa básica (lupus, hipertensão arterial, diabetes mellitus, infecções urinárias, etc.). Avaliação laboratorial simples já mostra, quase sempre, níveis elevados de uréia e de creatinina plasmáticos. Corresponde a uma faixa de ritmo de filtração glomerular compreendido entre 30 e 59 ml/min/1,73m².

Fase de insuficiência renal clínica ou severa (N4) – O paciente já se ressentido de disfunção renal. Apresenta sinais e sintomas marcados de uremia. Dentre estes a anemia, a hipertensão arterial, o edema, a fraqueza, o mal-estar e os sintomas digestivos são os mais precoces e comuns. Corresponde à faixa de ritmo de filtração glomerular entre 15 a 29 ml/min/1,73m².

Fase terminal de insuficiência renal crônica (N5) – como o próprio nome indica, corresponde à faixa de função renal na qual os rins perderam o controle do meio interno, tornando-se este bastante alterado para ser incompatível com a vida. Nesta fase, o paciente encontra-se intensamente sintomático. Suas opções terapêuticas são os métodos de depuração artificial do sangue (diálise peritoneal ou hemodiálise) ou o transplante renal. Compreende a um ritmo de filtração glomerular inferior a 15 ml/min/1,73m².

1.1.1 Fatores de risco

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica², os fatores de risco elevado para o desenvolvimento da DRC são hipertensão arterial, diabetes mellitus e história familiar de DRC, enquanto os fatores de risco médio são enfermidades sistêmicas, infecções urinárias de repetição, litíase urinária repetida, uropatias, crianças menores de 5 anos, adultos com mais de 60 anos e mulheres grávidas. O Quadro 2 apresenta a relação entre os fatores de risco para DRC e o tipo de doença renal¹.

Quadro 2: Fatores de risco potenciais para susceptibilidade e início de DRC para cada tipo de doença renal

Tipo de doença renal	Fatores de risco para DRC
DM (tipo 1 e tipo 2)	Diabetes, hipertensão, história familiar, raça
Doenças glomerulares	Doenças auto-ímmunes, infecções sistêmicas, neoplasia, exposição a medicamentos ou produtos químicos, história familiar
Doenças vasculares	Hipertensão, história familiar, raça
Doenças tubulointersticiais	Infecções do trato urinário, litíase, obstrução, toxicidade a medicamentos
Doenças císticas	História familiar
Doença no transplante renal	Rejeição aguda prévia, antígenos leucocitários humanos - HLA, ciclosporina ou tacrolimus, doença glomerular prévia ao transplante

Os fatores de risco são classificados em três categorias: fatores de suscetibilidade, fatores de iniciação e fatores de progressão. A suscetibilidade aumentada para o dano renal tem como fatores de risco a idade avançada e história familiar. Os fatores de iniciação são aqueles que provocam o início do dano renal, dentre os quais: DM, HAS, doenças auto-ímmunes, infecções sistêmicas, infecções do trato urinário, urolitíase, obstrução baixa do trato urinário, toxicidade medicamentosa. Já os fatores de progressão (ou fatores prognósticos) são àqueles que causam a piora da lesão renal e aceleram o declínio da função renal. Dentre estes estão a proteinúria elevada (excreção urinária de proteína), o nível pressórico elevado, o controle glicêmico inadequado e o tabagismo¹.

1.1.2 Fatores Prognósticos

Vários estudos sugerem que o ritmo do declínio de FG se deve em boa parte a fatores secundários normalmente não relacionados à doença inicial. Muitos desses fatores como idade e raça não são passíveis de intervenção, mas a maioria deles apresenta potencial de intervenção no sentido de diminuir o ritmo de progressão da DRC em suas fases iniciais. A progressão da DRC em sua fase inicial é mediada por uma fisiopatologia comum resultando em glomeruloesclerose e/ou lesão tubulointersticial. Muitos fatores

que provocam esse dano são associados com a DRC, mas também são potencializados pela DRC em si, como num círculo vicioso (exemplo: aumento da pressão arterial e proteinúria). Terapias que tenham por alvo quebrar esse círculo podem reduzir, ou mesmo interromper a progressão da doença. Os fatores preditores da progressão acelerada da DRC evidenciados clinicamente são: hipertensão, proteinúria, dislipidemia, acúmulo de fosfato, anemia, tabagismo, obesidade e dieta hiperssódica. Os fatores prognósticos não-modificáveis são sexo, raça e idade³².

Alguns autores avaliaram os preditores para a progressão da DRC no *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)³³. Nesse estudo, foram incluídos 840 pacientes com nefropatias de diversas etiologias e em fases mais adiantadas da doença (FG inicial variando de 15 a 55 ml/min/1,73m²) que foram acompanhados pelo período de até 3 anos e meio (tempo de acompanhamento médio de 2,3 anos). Esse estudo apresenta uma investigação exaustiva sobre quais fatores de base são individualmente preditores da progressão da DRC e também aqueles que conjuntamente contribuem para uma evolução mais acelerada da doença. A análise multivariada demonstrou que seis fatores são preditores independentes para um declínio mais acelerado da GFR: excreção alta de proteína na urina, diagnóstico de doença renal policística, baixa transferrina sérica (anemia), pressão arterial média alta, raça negra e nível baixo de lipoproteína de alta densidade (HDL). Verificou-se que todas essas variáveis reunidas explicam cerca de 34,5% da variância do declínio de FG nos pacientes em estágios mais precoces da DRC (25 and 55 ml/min/1.73 m²) e 33,9% nos mais graves (13 and 24 ml/min/1.73 m²). Nesse estudo, os mesmos fatores foram preditores significantes e independentes para o desfecho de tempo até a insuficiência renal ou DRC terminal.

Outro estudo realizado posteriormente na Dinamarca³⁴ também verificou o nível de colesterol como sendo preditor independente da progressão da nefropatia diabética a partir dos dados de 301 pacientes com diabetes do tipo 1, acompanhados por até 7 anos. Em uma análise univariada verificou-se uma correlação positiva significativa entre o declínio da taxa de FG e o colesterol sérico. Nesse caso, os pacientes estavam em estágio da DRC mais precoce que no estudo do MDRD (média do FG basal 89±28 ml/min/1,73m²) com média de idade 36 ± 11 anos. Na análise multivariada foi observada associação entre o declínio de FG anual e as variáveis: pressão arterial média, albuminúria, hemoglobina glicosilada A1c (relacionada ao controle glicêmico) e colesterol sérico (R^2 ajustado =0,29, $p \leq 0,001$). Este modelo conseguiu explicar cerca de

29% da variância do declínio de FG com quatro variáveis, dentre as quais três coincidem com o estudo do MDRD³³.

Um artigo mais recente³⁰ publicou os resultados de um estudo observacional prospectivo realizado com 227 pacientes diabéticos tipo 2 e nefropatia, que foram acompanhados durante um período médio de 6,5 anos. Foram avaliados os desfechos seguintes desfechos: ritmo de declínio do RFG, risco de duplicar o nível sérico de creatinina ou de atingir a fase final da doença (DRCT) e mortalidade, usando fatores de risco potenciais na entrada do estudo e durante o seguimento. A média do declínio do FG foi de 5,2 ml/min/ano. Em análise multivariada, níveis elevados no início do estudo de albuminúria, pressão arterial sistólica elevada, hemoglobina A1c, FG, idade e grau de retinopatia diabética foram significativamente associados ao aumento na taxa de declínio de FG (R^2 ajustado= 0,24). Durante o seguimento, elevação da albuminúria, da pressão sistólica, da hemoglobina A1c, e valores mais baixos de hemoglobina, tabagismo pesado, e presença de retinopatia diabética foram significativamente associados a declínio do RFG (R^2 ajustado= 0,24). Durante o seguimento, 63 pacientes atingiram o dobro do nível sérico de creatinina ou desenvolveram DCRT, e 79 pacientes morreram, principalmente devido a doenças cardiovasculares. Níveis basais elevados de albuminúria (RR=7,35), hemoglobina A1c (RR=1,48), e pressão sistólica (RR=1,23), junto com níveis menores de RFG (RR=0,86) e hemoglobina (RR=0,75), foram significativamente associados a redução do tempo para duplicação do nível sérico de creatinina ou DRCT. Níveis elevados basais de albuminúria (RR=2,56), hemoglobina A1c (RR=1,24), pressão sistólica (RR=1,14) e idade (RR=1,82) foram significativamente associados a mortalidade aumentada.

Outro estudo que teve por objetivo determinar preditores de perda de função renal³⁵, realizado com 409 pacientes insulino-dependentes com DRC, detectou que os fatores independentes considerados como de risco para a progressão foram: diagnóstico da DM em idade mais avançada, presença de edema, pressão arterial média aumentada (Risco Relativo Ajustado = 1,2 para cada 5 mmHg de aumento na pressão arterial média) e eletrocardiograma alterado. Algumas características laboratoriais também foram preditivas para progressão da nefropatia: hematócrito baixo, glicemia elevada, proteinúria elevada, assim como creatinina sérica aumentada, particularmente em face de albumina sérica normal.

Tierney et al³⁶ observaram 6.880 pacientes hipertensos tratados por pelo menos por um ano (média de seguimento de 5,2 anos). No grupo, a média de idade era de 55,8 anos, 70% eram mulheres, 72% negros e 41% diabéticos. O desfecho função renal reduzida, definida como creatinina sérica igual ou maior que 2 mg/dL, ocorreu em 18,1% dos pacientes. A análise estatística indicou, diabetes, controle glicêmico, níveis de pressão sistólica, ICC e sexo masculino foram como variáveis preditoras do decréscimo da função renal. Os resultados sugeriram que o controle glicêmico e pressórico poderia reduzir a frequência de lesão renal. No entanto, quando essas variáveis foram controladas, os negros apresentavam risco quase duas vezes maior (risco 91% maior) de disfunção renal do que os brancos ($p < 0,0001$).

Quanto aos fatores prognósticos para o desfecho óbito na DRC associada à HA e à DM, alguns estudos, como o de Adler et al²⁷, apontam a DCV como a principal causa de morte nesses pacientes. Nesse estudo com pacientes diabéticos tipo 2, taxas de óbito e de progressão para macroalbuminúria foram iguais no estágio de microalbuminúria. No entanto, no estágio de macroalbuminúria, a taxa de óbito ultrapassou a de progressão da doença renal. Os autores concluíram que um número maior de pessoas que atingem o estágio 3 morrem, primariamente de doença cardiovascular, do que progridem para falência renal, especialmente se eles também têm diabetes (Figura 1).

Com conclusões semelhantes, Keith et al³⁷ desenvolveram estudo prospectivo com 27.998 pacientes com RFG < 90 e RFG > 15 ml/min (em duas medidas com intervalo mínimo de 90 dias) acompanhados por 5 anos. Os pacientes foram classificados conforme estágio da DRC da seguinte forma: fase 2 = 777 pacientes (RFG de 15 a 29) e fase 3 = 11.278 pacientes (RFG de 30 a 59). Dentre os pacientes com RFG de 60 a 89 (fase 4), 14.295 pacientes foram excluídos porque não possuíam mensuração de proteinúria, 1.741 pacientes apresentavam proteinúria 1+ ou maior no exame de urina e 14.202 não apresentavam proteinúria e foram mantidos no estudo para comparação. O grupo controle foi pareado por sexo e idade na proporção 1:1. Enquanto a taxa de início de terapia substitutiva (diálise ou transplante) foi de 1,1%, 1,3% e 19,9% nos estágios 2, 3 e 4, a taxa de óbito foi de 19,5%, 24,3% e 45,7%, nas respectivas fases. Insuficiência cardíaca congestiva, coronariopatia, diabetes e anemia foram mais prevalentes entre os pacientes que morreram. Pacientes com DRC apresentaram mais doenças, principalmente anemia (14,5% x 0,1%) e insuficiência cardíaca congestiva - ICC (10,4% x 5,2%), quando comparados com o grupo controle. Os autores concluíram que

os esforços para reduzir a mortalidade nessa população devem focar o tratamento e a prevenção de ICC, coronariopatia, diabetes e anemia.

Os estudos citados acima permitem concluir que os principais fatores associados à progressão mais acelerada da DRC secundária à HA e à DM, ou seja, àqueles fatores que contribuem para um ritmo de perda mais acelerada da função renal são: idade, sexo, raça, proteinúria, níveis aumentados de pressão arterial, hiperglicemia, dislipidemia, anemia e tabagismo. Com relação às doenças cardiovasculares (ICC e coronariopatia), a própria DM como doença de base e a presença de anemia são importantes fatores prognósticos para óbito em pacientes com DRC.

1.2 A epidemiologia da DRC no Brasil

1.2.1 As fontes de dados sobre a DRC no Brasil

No Brasil não existe um sistema nacional de registro que forneça dados confiáveis do ponto de vista epidemiológico a respeito da DRC terminal, sendo que a informação existente sobre a DRC em estágios anteriores à fase dialítica da doença é ainda muito mais limitada¹⁷. Os estudos de natureza epidemiológica sobre a DRC publicados no Brasil são baseados em dados que são coletados de diversas fontes, dentre as quais, o censo anual realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia e as informações divulgadas pelo Ministério da Saúde.

Nos últimos anos, foram poucos os estudos que descreveram a epidemiologia da falência renal crônica no Brasil³⁸. Citam-se alguns estudos relevantes são: *Estudo Epidemiológico Brasileiro sobre Terapia Renal Substitutiva*³⁹; *Censo SBN 2002: Informações Epidemiológicas das Unidades de Diálise do Brasil*⁴⁰; *Epidemiologia da Doença Renal Crônica no Brasil 2004: Cenário Atual*⁴¹; e *Inquérito Epidemiológico em Unidades de Diálise do Brasil*⁴². Neste levantamento, consta apenas um estudo que foi realizado pelo Ministério da Saúde, os demais são publicações que se utilizam dos dados dos censos realizados pela SBN. Com relação à prevalência da DRC em seus estágios pré-dialíticos, também são raros os estudos realizados no Brasil, alguns autores procuraram medir a ocorrência de alterações na função renal, a partir dos níveis de creatinina sérica em indivíduos adultos^{43,44}.

Desde 1999, a Sociedade Brasileira de Nefrologia realiza anualmente uma coleta de dados sobre incidência, prevalência e mortalidade de pacientes em diálise no Brasil. Os resultados dos censos realizados pela SBN são publicados no sítio eletrônico da instituição e se restringem à fase dialítica da doença, captando informações sobre aqueles pacientes que tiveram acesso a esta modalidade de terapia, tanto no SUS quanto na atenção suplementar (planos e seguros de saúde). Um questionário é enviado anualmente às unidades de diálise cadastradas na SBN, onde são solicitadas informações globais relacionadas à estrutura operacional das unidades, características da empresa, prevalência de pacientes, modalidades de tratamento dialítico, tipo de convênio mantenedor, prevalência de viroses, características dos profissionais, instalações e infra-estrutura⁴⁰. No ano de 2007, a SBN¹⁷ contactou 621 centros de diálise no país e o índice de resposta obtido foi de 87,9%. Apesar da importância dos dados do

censo de diálise realizado pela SBN, existem limitações na coleta de dados, em particular com relação ao caráter transversal do estudo para estimar dados de incidência e mortalidade. Além disso, questões importantes não podem ser avaliadas, pois a coleta de dados não é individualizada, mas baseada em grupos de pacientes¹⁷.

As informações existentes a respeito da DRC por parte do Ministério da Saúde também estão praticamente restritas ao âmbito da atenção na alta complexidade que corresponde ao estágio terminal da doença. A possibilidade de se medir a prevalência e a incidência de DRCT se dá exclusivamente a partir de instrumentos de pagamento do SUS. Os dados sobre produção, cobrança e pagamento dos procedimentos de diálise, realizados no âmbito do SUS são registrados no Sistema de Informação de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC). Os dados disponíveis são gerados a partir das informações enviadas pelas Secretarias Municipais e pelas Secretarias Estaduais de Saúde através do Sistema de Informações Ambulatoriais - SIA/SUS. O APAC diferencia-se dos demais sistemas de informações do SUS por conter dados de interesse clínico-epidemiológico com alto grau de detalhamento das informações e pela forma de identificação dos pacientes⁴⁵. No entanto, a forma como esses dados são disponibilizados para consulta pelo DATASUS não permite contabilizar o número de pacientes em tratamento dialítico por período de tempo, apenas o montante de produção, ou seja, a quantidade de procedimentos apresentada e aprovada, e também os valores aprovados para pagamento pelas Secretarias de Saúde. No Brasil, os portadores de doença renal crônica iniciam o tratamento dialítico pelo SUS a partir da liberação da APAC. Um grupo de pesquisadores trabalhou recentemente na construção de uma base de dados centrada no indivíduo a partir de registros de diálise da APAC⁴⁵. A ferramenta utilizada (*linkage*) possibilitou a construção de um banco de dados único, organizado, e que permite a avaliação da trajetória dos pacientes (formação de coortes) em larga escala.

Ainda no âmbito do SUS, é possível a obtenção de dados sobre a ocorrência de DRC entre pacientes hipertensos e diabéticos através do sistema de informações Hiperdia. Esse sistema foi disponibilizado no ano de 2002 aos estados e municípios como uma das estratégias do Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus¹⁹ tendo por objetivos permitir o monitoramento dos pacientes cadastrados e gerar informações para a aquisição, dispensação e distribuição de medicamentos de forma regular e sistemática aos pacientes cadastrados. Dentre os campos destinados ao registro dos dados clínicos, a ficha de cadastro de pacientes contém um campo

específico para o registro da presença de complicações decorrentes da hipertensão e do diabetes, dentre as quais a doença renal⁴⁶.

No ano de 1998, a inclusão do suplemento saúde na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) possibilitou o delimitamento das necessidades de saúde da população brasileira por meio da avaliação subjetiva de dados sobre a restrição de atividades habituais por motivo de saúde, auto-avaliação da situação de saúde, limitação de atividades rotineiras e doenças crônicas referidas⁴⁷. Nesta pesquisa, a necessidade de cuidados com a saúde foi aferida por uma questão que perguntava aos entrevistados se eles possuíam ou não determinadas doenças, dentre as quais, a doença renal crônica. As variáveis de necessidades de cuidados com a saúde baseadas na presença de morbidades representam o perfil epidemiológico e, portanto, têm o potencial de indicar as reais necessidades de investimento para o setor⁴⁸. No ano de 2003, o suplemento saúde da PNAD também continha uma questão para indicar a presença de insuficiência renal crônica, mas desta vez para o registro de existência da doença, a pergunta explicitava a necessidade de um diagnóstico prévio⁴⁹. Enquanto em 1998 a pergunta era do tipo: “tem doença renal?”, em 2003 ela foi reformulada: “Algum médico ou profissional de saúde já disse que tem insuficiência renal crônica?”.

Quadro 3: As principais fontes de informação sobre a DRC no Brasil.

Fonte	Instrumentos	Tipo de informação
Ministério da Saúde	- APAC - HIPERDIA	- DRC terminal – pacientes em diálise pelo SUS. - Presença de DRC entre diabéticos e hipertensos
Sociedade Brasileira de Nefrologia	Censos anuais (desde 1999)	- Número de pacientes em diálise das unidades cadastradas na SBN; - Prevalência e incidência estimadas
IBGE	PNAD 1998 e 2003	- Presença de DRC referida pelos entrevistados

1.2.2 As informações da Sociedade Brasileira de Nefrologia sobre a DRC no Brasil

O primeiro censo da SBN⁴² estimava existirem 47.063 pacientes em diálise no Brasil em dezembro de 1999, sendo que a prevalência de pacientes em diálise era de 287 por milhão da população (pmp). Nessa época, a taxa de incidência anual estimada de pacientes novos em diálise para o ano de 1999 foi de 101 pmp, o que equivaleria a 16.504 novos casos. Nesse mesmo ano, 52% dos pacientes que realizavam diálise eram do sexo masculino e 26% tinham mais de 60 anos de idade, sendo que apenas 2,2% dos pacientes tinham idade inferior a 18 anos. As regiões Sul e Sudeste correspondiam respectivamente a 19% e 53% do total de pacientes em diálise no Brasil. Dentre os pacientes em diálise, 16,7% eram diabéticos, sendo que essa prevalência variou de 11% na Região Nordeste a 19% na Região Sul. Nesse mesmo ano, o número médio estimado de admissões hospitalares foi de 0,7 por paciente/ano e na cidade de São Paulo, o tempo médio de internação foi de 4,8 dias por ano. A taxa de mortalidade bruta anual de pacientes em diálise contabilizada simplesmente como o total de óbitos dividido pelo total de pacientes em diálise no meio do período foi igual a 19,7%. Nessa época, 43% dos pacientes aguardavam na fila de espera para a realização de transplante (n=20.240).

A análise do Censo 2002 da SBN estimou existirem 54.523 pacientes em diálise no Brasil, dos quais, 89,6% na modalidade de hemodiálise. Entre os anos de 1999 e 2002 foi contabilizado um aumento de 27,7% no número de pacientes mantidos em diálise. A prevalência de pacientes mantidos em tratamento dialítico foi de 312 pacientes por milhão de habitantes, variando de 109 ppm na Região Norte a 403 pmp na Região Sudeste. Em 2002, 94,8% das unidades de diálise eram conveniadas ao SUS e do total de pacientes mantidos em programa de diálise, apenas 7,61% não eram mantidos diretamente pelo SUS⁴⁰.

Em 2006, a SBN¹⁷ estimou que o número absoluto de pacientes em diálise era de 70.872, com prevalência de 383 pmp. Se fossem considerados os casos de pessoas com enxerto renal funcional, a estimativa¹⁷ do número de pacientes em TRS subiria para 95.872 em números absolutos e a prevalência global aumentaria para 518 pacientes por milhão da população em janeiro de 2006.

Em janeiro de 2007, a prevalência de paciente diálise no Brasil foi estimada em 391 por milhão da população, indicando um aumento na variação percentual de 8,1% entre os anos de 2004 e 2007 e de 3,9 entre 2006 e 2007. Neste mesmo ano, segundo a SBN, o

número absoluto de pacientes em tratamento dialítico no Brasil era de 73.605 pacientes, dentre os quais, 54% encontravam-se na Região Sudeste. O número estimado de pacientes que iniciaram tratamento dialítico em 2006 foi de 34.710 correspondendo a uma taxa de incidência de 181 pacientes por milhão da população, com variação regional de 57 pmp na região Norte até 228 pmp na região de maior incidência, a Região Sudeste. O número estimado de óbitos de pacientes em diálise foi de 15.003, correspondendo a uma taxa de mortalidade bruta de 14,3% para o ano de 2006. Em janeiro de 2007, a proporção de pacientes com idade inferior a 18 anos era de 1,5%, e com idade igual ou maior que 65 anos foi de 25,5%. Nesse ano, a porcentagem de pacientes que realizavam tratamento dialítico na modalidade de hemodiálise era 90,8% e o número de pacientes inscritos em fila de espera para transplante era de 32.650, o que corresponde a 44% do total de pacientes em diálise no período. A proporção de pacientes diabéticos entre os que realizavam diálise em janeiro de 2007 foi estimada em 26% no Brasil, 18% na Região Nordeste e 30% na Região Sul. Com relação à fonte pagadora, em 2007, cerca de 10,9% dos pacientes realizavam tratamento dialítico particular ou através de planos de saúde e 89,1% pelo SUS. Em 2007, apenas 6% dos centros de diálise no Brasil não possuíam convênio com o SUS¹⁷.

A Figura 3 ilustra o aumento do número absoluto de pacientes em diálise no Brasil nos últimos anos, com base nos dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia.

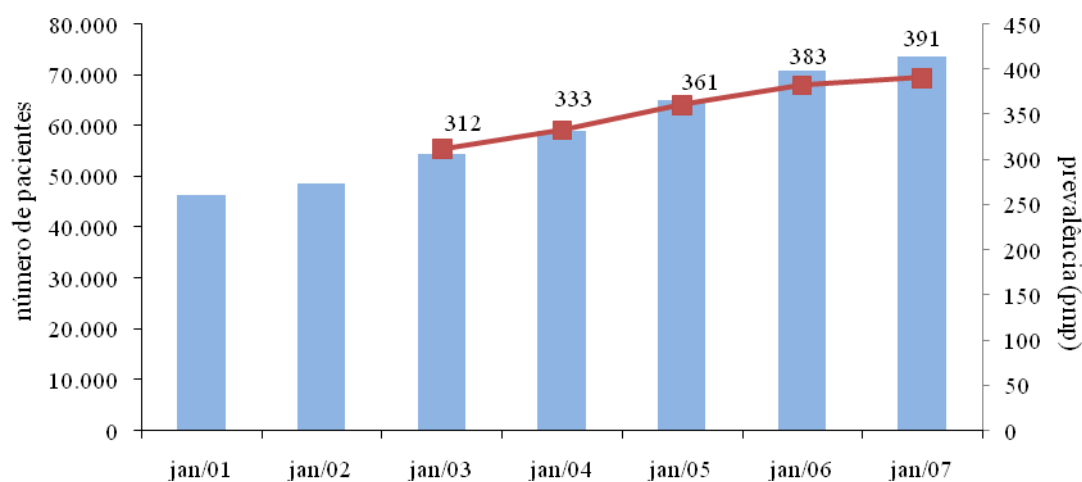


Figura 3: Número absoluto de pacientes em diálise e prevalência (por milhão da população) por ano no período de 2001 a 2007.

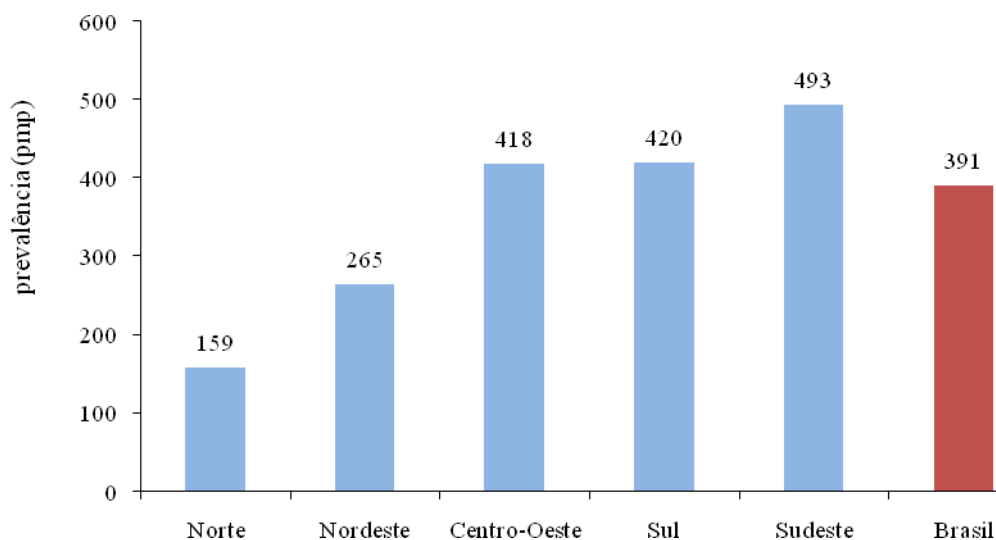


Figura 4: Prevalência (por milhão da população) de pacientes em diálise segundo região geográfica no ano de 2007.

Os resultados dos últimos censos da SBN¹⁷ mostram que as taxas de incidência e prevalência de tratamento dialítico estão aumentando progressivamente em nosso país, apresentando um crescimento médio anual da ordem de 9%. No entanto, a taxa de incidência relatada em janeiro de 2007 (181 pmp) em comparação com a de janeiro de 2006 (175 pmp) apresentou um aumento de apenas 3,4%. Os autores acreditam que a redução do ritmo de entrada de pacientes verificada neste último período pode ter duas explicações possíveis, a redução da ocorrência de casos novos, ou a não absorção de novos pacientes pelo sistema, indicando falta de acesso ao tratamento.

Os dados do censo da SBN mostram ainda, que a prevalência de diabetes entre os pacientes em tratamento dialítico no país é menor do que tem sido relatada nos EUA, Oceania e em alguns países da Europa¹⁷. Embora o diabetes seja uma causa importante de DRC no Brasil, estando presente em 25% dos casos que se encontram em tratamento dialítico, esses autores especulam que em nosso meio, a doença deve ser superada pela

hipertensão arterial como causa básica de DRC terminal, tendo em vista a sua baixa prevalência entre os pacientes dialisados em algumas regiões do país.

Alguns autores⁵⁰ compararam os dados de prevalência da DRC terminal no Brasil com outros países e verificaram que o Brasil se situava em quarto lugar em número de pacientes mantidos em programa de diálise em 2002, superado apenas por Japão, Estados Unidos e Alemanha, no entanto, o país apresentava uma prevalência quatro vezes menor que a norte americana e bem abaixo das referidas por outros países desenvolvidos. De acordo com eles, isso se deve naturalmente a menor taxa de diagnóstico de DRC e a menor disponibilidade de tratamento dialítico no Brasil. O fator mais importante seria a menor sobrevida dos pacientes diabéticos e hipertensos que morrem mais precocemente de outras causas no Brasil, antes mesmo de atingir a DRC em seu estágio final⁵⁰.

Com relação às causas da DRCT no Brasil, inquéritos realizados pela SBN na segunda metade da década de 90 mostraram que as principais doenças reportadas como causa de DRCT em pacientes incidentes são a hipertensão arterial (24%), a glomerulonefrite (24%) e o diabetes (17%), no entanto afirma que esses diagnósticos podem ser questionados devido à falta de seguimento anterior ao estágio terminal na maioria dos pacientes⁵⁰. Entre as glomerulopatias, a glomerulonefrite membranoproliferativa associada a agentes infecciosos (estreptococos, vírus da hepatite B e C, *shistosoma mansoni*, faz com que esta seja uma causa comum de DRCT em nosso meio, diferentemente do que ocorre em outros países⁵⁰. Nos EUA, por exemplo, o diabetes é uma comorbidade presente em mais de 42% dos pacientes que realizam procedimentos de TRS, dentre estes, mais de 90% eram hipertensos quando desenvolveram DRCT¹³.

1.2.3 Informações sobre a DRC no Brasil segundo o Ministério da Saúde

Os resultados do Estudo Epidemiológico Brasileiro sobre Terapia Renal Substitutiva³⁹, realizado no ano de 2002 mostraram que houve um aumento médio de 6% na prevalência de pacientes em TRS entre os anos de 2000 e 2002. A partir dos dados de 88 mil pacientes renais crônicos que realizaram diálise no período de 1997 a 2000, o estudo realizado pelo Ministério da Saúde indicou que a sobrevida atuarial foi de 80% ao final de um ano de tratamento dialítico. Não foi detectada diferença de sobrevida em relação ao sexo e à modalidade de diálise.

No ano de 2002, a taxa de prevalência foi estimada em 306 pmp contabilizados apenas os pacientes SUS e 321 pmp com o acréscimo dos pacientes em diálise atendidos por meio de planos de saúde ou particulares. Somando-se os pacientes transplantados com enxerto funcionante, a taxa de pacientes renais crônicos terminais SUS e não SUS se elevaria para 439 pmp. Segundo o mesmo estudo, a proporção de óbitos de pacientes em diálise no período estudado foi de 28,9%. Dentre os óbitos, 26% ocorreram num intervalo inferior a dois meses de APAC; 35,6% entre 2 e 6 meses; 19,7% num período de 6 a 12 meses e 18,7% com 12 meses de APAC⁴⁰.

A Tabela 1 contém a descrição das principais causas de DRC em nosso meio de acordo com o inquérito realizado pela SBN na década de 90, e segundo o levantamento realizado pelo Ministério da Saúde em 2002^{38,39,50}.

Tabela 1: Causas de insuficiência renal crônica terminal segundo dados do Ministério da Saúde versus inquérito da SBN.

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

Com relação à mortalidade por DRC, os registros mais recentes do Ministério da Saúde mostram que a mortalidade por insuficiência renal é superior em números absolutos a diversas neoplasias, como as de esôfago, e colo do útero⁵¹.

Tabela 2: Taxa de mortalidade por algumas neoplasias e por insuficiência renal no ano de 2004 – Brasil.

Causa	Óbitos	Taxa (por 100 mil)
Neoplasia maligna do esôfago	6.457	3,6
Neoplasia maligna do estômago	12.435	6,9
Neoplasia maligna do cólon, reto e ânus	10.321	5,8
Neopl. malig. da traquéia, brônquios e pulmões	18.078	10,1
Neoplasia maligna da mama	10.270	5,7
Neoplasia maligna do colo do útero	4.506	2,5
Neoplasia maligna da próstata	10.214	5,7
Insuficiência renal	9.971	5,6

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações sobre Mortalidade e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística -2004

1.2.4 Informações sobre a DRC no Brasil nos estágios não-dialíticos

O número de pacientes que possuem algum grau de disfunção renal não é conhecido no Brasil, mas, alguns autores¹⁷ estimaram com base nos níveis de prevalência de DRC da população norte-americana, que em julho de 2006, existiam em nosso país, 71 mil pacientes estariam no estágio 5 da DRC, 94 mil no estágio 4 e 1,96 milhões de pessoas no estágio 3, ou seja, o equivalente a 1,87% da população brasileira adulta. Contudo, a prevalência de pacientes em DRC terminal no Brasil é três vezes menor que a norte-americana, de forma que existe a possibilidade que as estimativas dos autores sejam até três vezes maiores, isto se a incidência de DRC e a sobrevida dos pacientes fossem semelhantes nos dois países. Os autores afirmam ainda, que no Brasil, cerca de 7,7 milhões de pessoas teriam diabetes, sendo que mais de 30% destes teriam potencial para desenvolver DRC, isto corresponderia a aproximadamente 2,3 milhões de pessoas. Há

uma grande possibilidade de que a hipertensão arterial continue a ser causa importante de DRCT no Brasil, pois estima-se que cerca de 25% da população brasileira adulta tenha hipertensão, sendo que muitos desconhecem o diagnóstico e dentre os que conhecem, menos de 30% são tratados adequadamente⁵⁴. Dentre os 26 milhões de indivíduos hipertensos no país, não mais que 15% teriam a pressão controlada, de forma que os demais teriam potencial para apresentar DRC⁵⁴.

Existem poucos estudos de base populacional sobre prevalência e preditores de disfunção renal, sendo que os que existem foram conduzidos em países desenvolvidos⁴³. Em 2003, foram apresentados os resultados do primeiro estudo de base comunitária, realizado em um país em desenvolvimento para medir a prevalência de creatinina sérica elevada e seus preditores⁴³. Esse estudo foi realizado no município de Bambuí em Minas Gerais, com dados clínicos coletados no ano de 1997. Os resultados do estudo de Bambuí mostraram uma baixa prevalência de creatinina sérica alterada entre adultos de 18 a 59 anos (0,48%) e uma prevalência de 5,09 % entre os adultos do sexo masculino com mais de 60 anos. Do total de idosos residentes no município, 85,7% participaram do estudo (n=1.494). Entre os adultos com mais de 60 anos, 59,7% apresentavam diagnóstico de hipertensão, enquanto que entre os adultos mais jovens a proporção observada foi de 18,0% entre os homens e de 22,1% entre as mulheres. O diabetes foi diagnosticado em 12,8% dos idosos do sexo masculino e em 0,2% dos homens com idade entre 18 e 59 anos. Esse trabalho não apresenta dados relativos à prevalência da DRC de acordo com seus níveis de estadiamento. A taxa verificada neste estudo projetada para a população brasileira produz uma estimativa de cerca de 1,4 milhões de pessoas com disfunção renal².

Um estudo posterior⁴⁴ buscou estimar a prevalência de hipercreatinemia em segmento da população adulta de Salvador (Bahia) com a realização de exames bioquímicos e com a tomada de medidas antropométricas de 1.439 participantes. Os resultados mostraram uma prevalência de hipercreatininemia de 3,1% (5,2% nos homens e 1,6% nas mulheres) e maiores prevalências em idades a partir dos 60 anos, com 12,9% entre os homens (IC 95%: 4,3; 20,3) e 7,9% entre as mulheres (IC 95%: 3,0; 12,8). O estudo concluiu por maiores prevalências observadas nas idades avançadas e em homens. Na amostra analisada foram verificadas maiores prevalências associadas à raça negra em relação à raça parda e à presença de hipertensão arterial.

Em um outro estudo, desta vez a partir dos microdados da PNAD/1998, verificou-se que cerca de 5% dos entrevistados declararam ter DRC⁴⁸. Não é possível saber ao certo, se a pergunta feita na pesquisa se refere à DRC apenas em estágio final ou de uma forma geral incluindo estágios pré-dialíticos. Não foi possível localizar esta mesma informação na literatura para a PNAD 2003. Os dados divulgados nacionalmente pelo IBGE estão agregados por número de doenças crônicas referidas pelos entrevistados e não apresentam a frequência de respostas positivas para cada uma das doenças inquiridas⁴⁹.

1.2.5 Os custos com a DRC no Brasil

De acordo com o Departamento de Informática do SUS⁵², o gasto médio anual com as chamadas terapias renais substitutivas (TRS) supera um bilhão de reais (Figura 5). No ano de 2007, as sessões de hemodiálise corresponderam a mais de 85% dos gastos com TRS no SUS. Os dados do Ministério mostram que o gasto total com esse tipo de terapia representa 13% dos gastos com os procedimentos de média e alta complexidade realizados pelo SUS¹⁰.

É importante ressaltar que os custos com diálise não se limitam às sessões de diálise, incluem também, a dispensação de medicamentos, internações hospitalares quando necessário, e o custo do transplante para uma parcela dos casos³⁸.

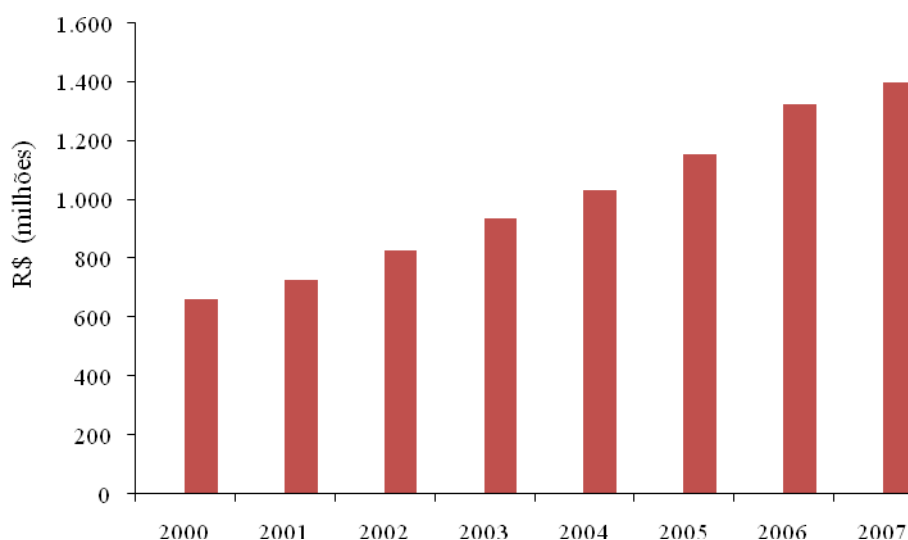


Figura 5: Valores anuais aprovados (em reais) para o grupo de procedimentos de terapia renal substitutiva no SUS, no período de 2000 a 2007

Apesar da diversidade de fontes de informações sobre a DRC no Brasil, existem muitas limitações nos dados existentes o que impossibilita o conhecimento preciso desse universo para o planejamento das ações em saúde. Os dados epidemiológicos essenciais para o processo de gestão tais como, taxas de prevalência e incidência da DRC em seus diversos estágios não estão disponíveis no Brasil. Dentre as principais limitações nos dados existentes, destacam-se os seguintes pontos:

- A ausência de dados sobre a DRC associada à diabetes e hipertensão no Brasil, assim como sobre o seu padrão de ocorrência segundo sexo, faixa etária e região geográfica.
- A ausência de dados sobre a DRC terminal no Brasil: não há registro dos casos, as informações existentes se baseiam em dados de pacientes que estão em TRS, ou seja, somente àqueles que tiveram acesso ao tratamento, dessa forma, não é possível conhecer com detalhes o padrão da DRCT segundo sexo, faixa etária e região geográfica.
- Obter informações epidemiológicas sobre a DRC a partir da APAC depende de um trabalho minucioso sobre a base de dados para identificação dos casos e construção de coortes. Esta fonte possui um grande potencial do ponto de vista clínico-epidemiológico para a descrição da DRC terminal no país, uma vez que o SUS é responsável por mais de 90% dos procedimentos de diálise realizados. Mas, a forma como o dado é disponibilizado para tabulação pelo DATASUS não fornece informações diretas sobre o número de casos e suas características, apenas sobre o total de procedimentos e valores pagos em determinado período.
- Apesar dos bons índices de resposta (87% no ano de 2007), os censos realizados pela SBN limitam-se às unidades de diálise cadastradas junto a SBN. Não é possível saber com exatidão se todas as unidades de diálises existentes no País são cadastradas. Além disso, a estimativa para a incidência de casos de DRCT não é adequada, tendo em vista o caráter transversal do estudo. Os resultados existentes são baseados em grupos de pacientes, não há registro individualizado;
- Não é possível determinar as principais causas da insuficiência renal crônica terminal no Brasil; O estudo realizado pelo MS em 2002 apresenta alto índice de

causa desconhecida ou indeterminada (cerca de 30%). Não há nesse estudo informação da proporção de DRCT associada ao diabetes do tipo 2 (Tabela 1).

- Não há clareza sobre qualidade da informação presente no Hiperdia sobre a frequência de DRC entre hipertensos e diabéticos cadastrados e atendidos pelo SUS. Não se sabe se o campo destinado ao preenchimento de comorbidades se refere à “doença renal” como doença renal crônica ou como doença renal crônica em estágio final.

Apesar da importância dos inquéritos realizados pela SBN junto às unidades de diálise e do potencial do banco de dados da APAC para a caracterização da DRC no Brasil, faz-se necessária a realização de estudos de base populacional ou mesmo a construção de um sistema nacional de notificação para o registro, análise e divulgação de dados epidemiológicos sobre a DRC no país, especialmente em sua fase não dialítica.

1.3 A atenção ao portador de DRC no SUS

A iniciativa mais recente que trata da atenção aos portadores de DRC no âmbito do SUS é a Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal instituída a partir da Portaria Nº 1168/GM de 15 de junho de 2004 para todas as unidades federadas do País. Essa portaria estabelece que o processo de atenção ao portador de doença renal deve ser articulado entre o Ministério da Saúde e Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, com a organização de uma linha de cuidados integrais perpassando todos os níveis de atenção: promoção, prevenção, tratamento e recuperação⁵³. Os principais componentes que definem esta Política estão descritos a seguir:

- Na atenção básica: realização de ações de caráter individual ou coletivo, voltadas para a promoção da saúde e prevenção dos danos, bem como as ações clínicas para o controle da hipertensão arterial, do diabetes mellitus e das doenças do rim que possam ser realizadas neste nível. Essas ações estão organizadas na rede de serviços básicos de saúde composta pelas Unidades Básicas de Saúde e Equipes da Saúde da Família.
- Na média complexidade: realização de atenção diagnóstica e terapêutica especializada garantida a partir do processo de referência e contra referência do portador de hipertensão arterial, de diabetes mellitus e de doenças renais.
- Na alta complexidade: garantia de acesso e da qualidade do processo de diálise visando alcançar impacto positivo na sobrevivência, na morbidade e na qualidade de vida e garantir equidade na entrada em lista de espera para transplante renal. A assistência na alta complexidade ocorre por meio dos Serviços de Nefrologia e dos Centros de Referência em Nefrologia.
- Os Planos Municipais de Saúde e dos Planos de Desenvolvimento Regionais dos Estados e do Distrito Federal devem conter um plano de Prevenção e Tratamento das Doenças Renais.
- Os Estados, o Distrito Federal e os Municípios devem providenciar regulamentação suplementar e complementar por parte dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, com o objetivo para de regulação da atenção ao portador de doença renal.

- A regulação, a fiscalização, o controle e a avaliação de ações de atenção ao portador de doença renal são de competência das três esferas de governo;
- Necessidade de sistema de informação que possa oferecer ao gestor subsídios para tomada de decisão para o processo de planejamento, regulação, fiscalização, controle e avaliação e promover a disseminação da informação;
- Protocolos de conduta em todos os níveis de atenção que permitam o aprimoramento da atenção, regulação, fiscalização, controle e avaliação;
- Capacitação e educação permanente das equipes de saúde de todos os âmbitos da atenção, a partir de um enfoque estratégico promocional, envolvendo os profissionais de nível superior e os de nível técnico, em acordo com as diretrizes do SUS.
- Acesso aos medicamentos da assistência farmacêutica básica e aos medicamentos excepcionais, previstos em portaria do Ministério da Saúde, disponibilizados pelo SUS.

1.3.1 O Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes *mellitus*

Na atenção básica as ações de prevenção da DRC estão basicamente estruturadas no campo da atenção aos pacientes portadores de hipertensão arterial e diabetes mellitus. Tendo em vista o grande impacto da morbimortalidade cardiovascular na população brasileira, que tem a hipertensão e o diabetes como importantes fatores de risco, o Ministério da Saúde implantou no ano de 2002, o Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus (PRAHADM). Esse plano visava o desenvolvimento de ações referentes à promoção da saúde e à prevenção de doenças crônicas não transmissíveis voltadas para os portadores dessas condições ¹⁹.

O PRAHADM teve por objetivo estabelecer diretrizes e metas para a reorganização no Sistema Único de Saúde (SUS), investindo na atualização dos profissionais da rede básica, oferecendo a garantia do diagnóstico do diabetes e da hipertensão, proporcionando a vinculação dos pacientes diagnosticados às unidades de saúde para tratamento e acompanhamento e promovendo a reestruturação e a ampliação do atendimento resolutivo e de qualidade para os portadores dessas doenças.

Este plano foi organizado em cinco etapas: capacitação de multiplicadores para a atualização de profissionais da rede básica, campanhas para a detecção de casos de hipertensão e diabetes (rastreamento), confirmação de diagnóstico dos casos suspeitos, cadastramento, vinculação e acompanhamento dos pacientes pelas unidades básicas de saúde e por último, a avaliação de impacto do plano.

As principais parcerias estabelecidas para implantação do PRAHADM foram as sociedades brasileiras de Cardiologia, Nefrologia, Hipertensão e Diabetes, as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, os Conselhos Nacionais de Secretários Estaduais de Saúde (CONASS) e de Secretários Municipais de Saúde (CONASEMS), a Federação Nacional de Portadores de Hipertensão e de Diabetes, em uma ação conjunta da União, estados e municípios.

Dentre os objetivos específicos do PRAHADM¹⁹ constam (Brasil, 2004, p.8):

Realizar ações de prevenção primária (redução e controle de fatores de risco) em 100% dos municípios habilitados em alguma forma de gestão da NOB 01/96 e NOAS 01/01.

Identificar, cadastrar e vincular às equipes de atenção básica os portadores de hipertensão arterial e diabetes em 100% dos municípios habilitados em alguma forma de gestão da NOB 01/96 e NOAS-SUS 01/01.

Implantar, na atenção básica, o protocolo de assistência ao portador de HA e DM.

Articular as iniciativas existentes no campo da promoção e da educação em saúde para contribuir com a adoção de estilos saudáveis de vida pela população.

Garantir o acesso dos portadores de HA e DM aos medicamentos incluídos no elenco mínimo definido pelo MS.

Estabelecer conjunto mínimo de informações sobre a ocorrência e acompanhamento desses agravos em conformidade com os sistemas de informação em saúde disponíveis no país.

Realizar ações de vigilância epidemiológica para o monitoramento sistemático da ocorrência desses agravos na população.

Executar ações de comunicação e marketing social.

Na etapa de capacitação do PRAHADM foi elaborado o Caderno Técnico sobre Hipertensão e Diabetes para a Atenção Básica, também foram realizados cursos pelas sociedades médicas parceiras que atenderam a 13.000 profissionais de saúde em todo o país. Na segunda etapa do Plano foram realizadas duas grandes campanhas para o

rastreamento de casos de diabetes e hipertensão. A Campanha Nacional de Detecção de Diabetes Mellitus (CNDDM) realizou-se no período de 6 de março a 7 de abril de 2001. A Campanha Nacional de Detecção de Hipertensão Arterial (CNDHA) foi realizada de 14 de novembro de 2001 até 31 de janeiro de 2002. Para essas campanhas o Ministério da Saúde disponibilizou aos estados e municípios em grande escala os equipamentos necessários para o rastreamento, tais como esfigmomanômetros (33 mil unidades) e glicosímetros (19,5 mil unidades com 37,7 milhões de tiras reagentes e lancetas para a realização de testes de glicemia capilar). Para a etapa de diagnóstico foram elaboradas estratégias para estabelecer fluxos para referência e contra-referência.

Esse plano¹⁹ também contemplou o estabelecimento de diretrizes voltadas ao processo de detecção e tratamento dos portadores de hipertensão e diabetes, no âmbito do SUS. Para tratamento dos diabéticos, definiu-se pela utilização, além da insulina NPH-100 disponibilizada sistematicamente na rede, dos hipoglicemiantes orais glibenclamida 5 mg e metformina 500 mg e 850 mg. O Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Políticas de Saúde, em parceria com o CONASS e CONASEMS, traçou estratégias complementares ao processo de aquisição e disponibilização desses medicamentos considerados essenciais pela OMS e presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) do Brasil. Para o tratamento da hipertensão, foram considerados como medicamentos de primeira linha a hidroclorotiazida 25 mg, o captopril 25 mg e o propranolol 40 mg.

Na operacionalização da última etapa do Plano, foi implantado o Programa Nacional de Assistência Farmacêutica para Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus e o Sistema Nacional de Cadastro e Acompanhamento de Portadores de Diabetes e Hipertensão nas unidades básicas de saúde, o Hiperdia²⁰. Esse programa baseava-se no cadastro de casos de diabetes e hipertensão, o que possibilitaria aos gestores federal, estadual ou municipal planejar as necessidades de atendimento desse público garantindo o fornecimento dos medicamentos necessários.

O plano estabelecia ainda, que aqueles que necessitassem de atendimento especializado ou hospitalar seriam encaminhados para os demais níveis do sistema de saúde no próprio local ou em municípios vizinhos, de acordo com a negociação explicitada na Programação Pactuada Integrada (PPI) de cada estado.

1.3.2 Os resultados do PRAHADM

Segundo o Ministério da Saúde⁵⁴ a avaliação do Plano demonstrou que na campanha nacional do diabetes (2001) houve uma grande capacidade de mobilização dos municípios e da população-alvo, que em princípio era de 31 milhões de pessoas com idade acima de 40 anos. Essa campanha contou com a participação de 22,1 milhões de adultos com mais de 40 anos, dentre os quais, 16% foram identificados como positivos no rastreamento da glicemia. Os resultados mostraram que 346 mil novos casos de diabetes foram diagnosticados a partir da campanha, com uma relação de 64 participantes rastreados para detecção de um novo caso de diabetes. Na campanha de hipertensão (2002) a adesão dos municípios e da população foi considerada baixa, quase 12,5 milhões de pessoas aferiram a pressão arterial, quando o público-alvo era de 31 milhões. Ainda assim, os procedimentos operacionais do PRAHADM foram tidos como uma experiência exitosa, pois as expectativas sobre a prevalência de casos de DM e HA foram confirmadas. A principal limitação encontrada se relacionou à extensão da cobertura da campanha de HA e à continuidade do acompanhamento dos casos detectados.

A avaliação do PRAHADM contemplou também a análise da estrutura dos serviços de saúde. Uma amostra de 364 unidades básicas de saúde correspondentes a 14 municípios foram investigadas. Esse total correspondeu a aproximadamente 50% das Unidades Básicas de Saúde (UBS) existentes nos municípios participantes. Foram avaliadas a existência de atividades antes e após a campanha do diabetes, a disponibilidade de estrutura laboratorial, atendimento de referência e contra-referência⁵⁴.

Dentre as 364 unidades amostradas, 95,3% prestavam algum tipo de atendimento aos pacientes portadores de diabetes antes da campanha. 222 UBS (61%) acompanhavam o paciente, encaminhando-o apenas quando necessário, em outras 38 (10,4%) unidades, o acompanhamento incluía consultas especializadas. O exame de fundo de olho só era feito por 10,2% das unidades. A maioria dos exames laboratoriais necessários ao diagnóstico e acompanhamento dos pacientes era acessível em quase todas as unidades. Em 145 unidades (39,8%) havia glicosímetro disponível para realização de glicemia capilar. Os exames de microalbuminúria e hemoglobina glicosilada para o acompanhamento do paciente diabético foram relatados como disponíveis em 59,6% e

69% das unidades estudadas. O tempo médio para recebimento dos resultados de exames era em torno de nove dias⁵⁴.

A maioria das unidades dispunha, ao menos formalmente, de referências para as principais especialidades médicas necessárias ao acompanhamento do paciente diabético. No entanto, a dificuldade com as referências ficou evidente no tempo de espera do paciente pelo atendimento especializado: média de 107 dias de espera para atendimento neurológico, 82 para oftalmológico e 74 para a cirurgia vascular. A referência para nutrição era disponível em 44% das unidades, e 17,9% tinham referência para atividades físicas. A contra-referência era inexistente para a maioria das unidades na maioria das especialidades. A dispensação de medicação era a atividade mais freqüente na atenção ao paciente diabético (91,8% das unidades). O tempo de agendamento de retorno na própria unidade básica era em média de 30 dias para dispensação de medicação, 26 para atendimento de enfermagem e 50 para consulta médica⁵⁴.

As condutas clínicas adotadas nos casos novos de diabetes (por exemplo, freqüência maior de dosagem de colesterol do que de pesagem do paciente) indicaram a necessidade de priorizar o desenvolvimento e aplicação de diretrizes e protocolos assistenciais para o manejo do diabetes no SUS⁵⁴.

1.3.3 O Programa Nacional de Assistência Farmacêutica para Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus - “Programa Hiperdia”

Dando prosseguimento às ações do PRAHADM, em 2002 foi publicada a portaria que instituiu o Programa Nacional de Assistência Farmacêutica para Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus²⁰. Este Programa prevê a distribuição dos medicamentos considerados essenciais para os portadores de HA e DM de forma contínua para as unidades básicas de saúde. Dessa forma, ficou definida como responsabilidade da esfera de gestão federal, a aquisição e o fornecimento dos medicamentos padronizados (Quadro 4), de forma a contemplar as necessidades de todos os pacientes cadastrados. Para fins de cadastro, foi disponibilizado o sistema Hiperdia, com os objetivos de permitir aos estados e municípios, o monitoramento dos pacientes e a geração de informações para a aquisição, dispensação e distribuição de medicamentos de forma regular e sistemática. Nesse processo, os gestores municipais ficariam encarregados pela implementação do cadastro em nível local, pelo cadastramento dos pacientes e pela

garantia do acesso ao tratamento clínico para os portadores de HA e DM na rede básica de saúde. Aos gestores estaduais caberia a gestão estadual do programa, assessoria e estímulo à adesão dos municípios na implementação do cadastro²⁰.

Quadro 4: Medicamentos disponibilizados às unidades básicas de saúde do SUS para o tratamento da hipertensão e do diabetes¹⁹

Medicamento	Classe terapêutica	Classe química
Captopril comprimidos de 25 mg	Antihipertensivo	Inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA)
Hidroclorotiazida comprimidos de 25 mg	Diurético tiazídico; antihipertensivo	Derivado sulfonamida
Propranolol comprimidos de 40 mg.	Antihipertensivo	Bloqueador não seletivo beta-adrenérgico
Glibenclamida comprimidos de 5 mg	Hipoglicemiante oral	Sulfoniluréia de segunda geração
Metformina comprimidos de 850 mg.	Antidiabético	Biguanida
Insulina NPH - 100 UI.	Hipoglicemiante	---

Assim, os gestores municipais, para se integrar ao Programa Nacional de Assistência Farmacêutica para Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus devem assinar um termo de adesão, responsabilizando-se pelo acompanhamento dos portadores dessas doenças, de forma a assegurar aos pacientes cadastrados o recebimento dos medicamentos padronizados prescritos¹⁹. De acordo com o porte do município, ou seja, de acordo com o tamanho da população residente, foram estabelecidas metas de percentuais de cadastramento de pacientes a serem atingidas em até seis meses após a publicação do respectivo termo de adesão no Diário Oficial da União¹⁹.

De acordo com o Ministério da Saúde⁴⁶, até o final do ano de 2007, 4.801 municípios brasileiros aderiram ao Hiperdia, o que equivale a 86,3% do total. O total de usuários cadastrados desde a implantação do sistema é de sete milhões de pacientes, o que

corresponde a 31,4% do número de hipertensos e diabéticos em nível nacional estimado ao início do programa. Do total de indivíduos cadastrados, no ano de 2007, 84,7% encontra-se em tratamento medicamentoso, com esquema de um, dois ou até três medicamentos para hipertensão ou com medicação para diabetes. Dentre os pacientes diabéticos, 7,4% apresentavam uma ou mais das seguintes complicações: pé diabético, amputação, doença renal, fundo de olho alterado. Dentre os hipertensos, 10,11% apresentam alguma das complicações: angina, IAM e AVC. O percentual de pacientes hipertensos que foram classificados como de risco alto é de 18,2%. A distribuição dos pacientes cadastrados no Hiperdia segundo sexo e faixa etária mostra que 66,5% são do sexo feminino e que 47,8% tem idade superior a 60 anos (Figura 7).

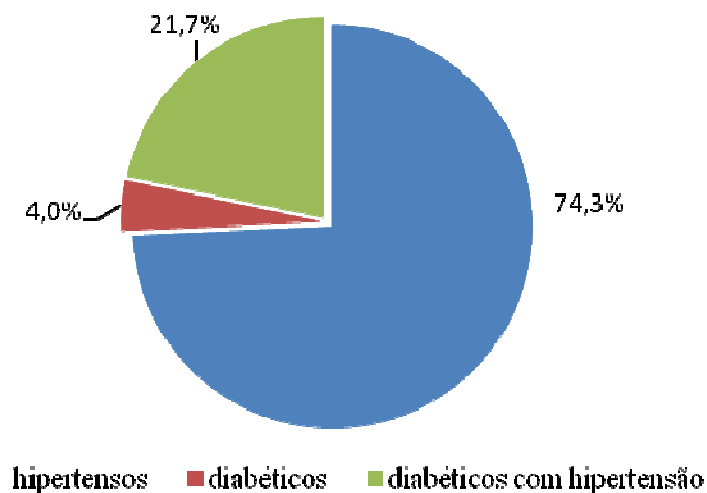


Figura 6: Proporção dos pacientes cadastrados no Hiperdia, segundo doença presente, Brasil, 2008.

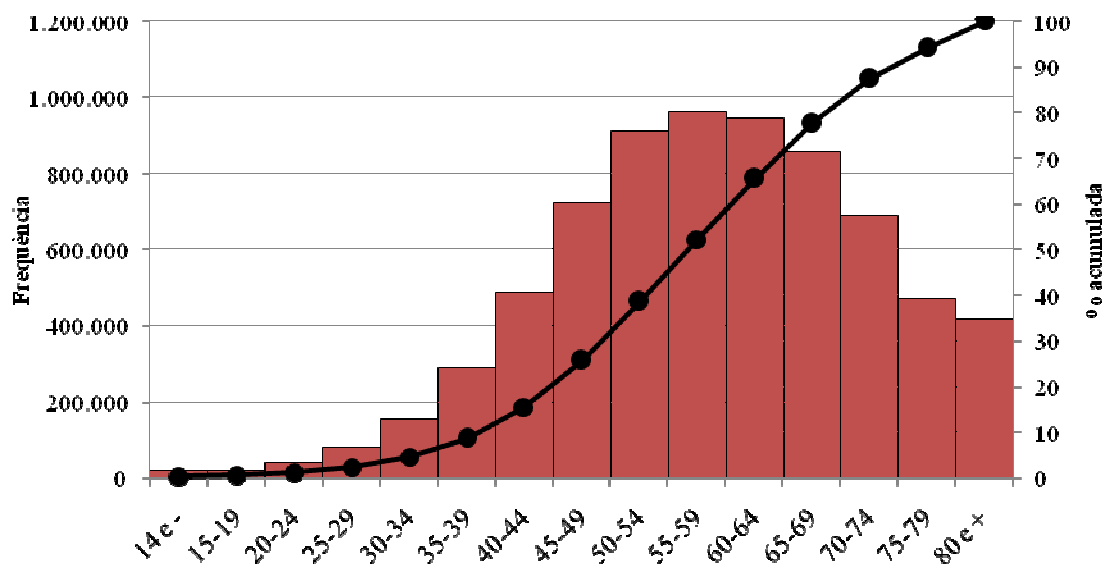


Figura 7: Histograma dos pacientes cadastrados no Hiperdia e proporção acumulada em cada faixa etária, Brasil, 2008.

A qualidade da informação presente no sistema Hiperdia é um aspecto importante para que os dados nele contidos sirvam de fato para o cumprimento dos objetivos propostos. Um estudo realizado para avaliação do sistema Hiperdia no município de Guarapuava⁵⁵ no estado do Paraná mostrou que variáveis de interesse clínico, como peso, altura e diâmetro da cintura deixaram de ser informadas em vários casos. A variável menos informada foi o diâmetro da cintura: 41,8% dos registros em uma amostra de 612 formulários estudados não continham este dado. Com relação ao preenchimento dos fatores de risco e doenças concomitantes, foi verificada uma proporção de não-notificação de 5,4%. A presença de complicações tais como infarto agudo do miocárdio, AVC e doença renal apresentou uma média de 6,8% de não preenchimento. Dessa forma, a distribuição dos dados dos pacientes cadastrados segundo os fatores de risco e complicações ilustrada na Figura 8 pode estar subestimada. Deve-se considerar ainda, que a proporção de não notificação pode variar de acordo com a região do País. Apesar disso, esses dados revelam informações importantes, como por exemplo, o alto nível de sedentarismo e sobrepeso entre os pacientes com hipertensão e diabetes tratados pelo SUS. A doença renal é uma complicação presente em cerca de 6% dos pacientes cadastrados no Hiperdia⁴⁶.

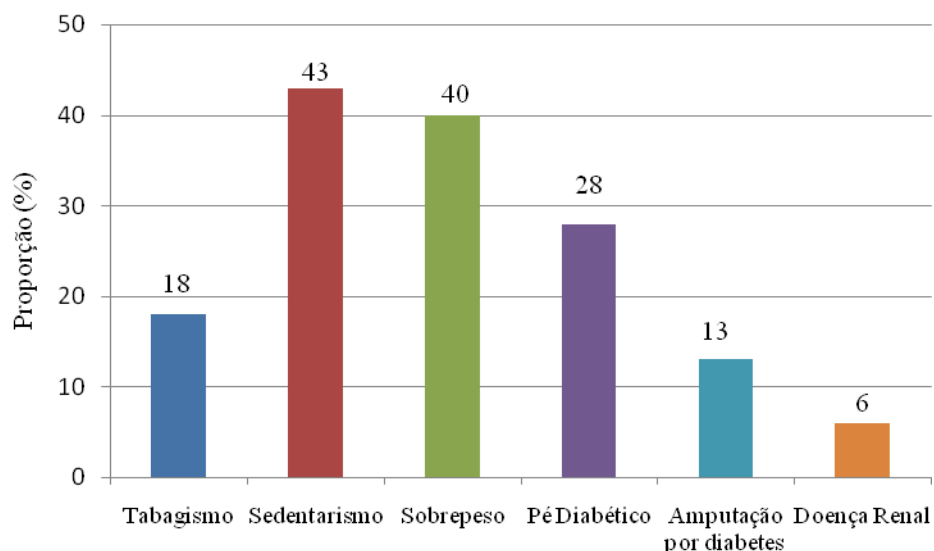


Figura 8: Proporção dos pacientes cadastrados no Hiperdia, segundo fatores de risco e presença de complicações, Brasil 2008.

No ano de 2007, foram cadastrados ao todo, 939.369 pacientes no Programa⁴⁶. Os medicamentos mais utilizados neste ano foram o Captopril (470.489 usuários), Hidroclorotiazida (437.463 usuários) e Propranolol (143.576 usuários) com uma média de utilização de 2,2, 1,0 e 1,8 comprimidos diários por usuário cadastrado respectivamente. Quanto aos medicamentos específicos para o diabetes, foram prescritos cerca de 1,8 comprimidos diários de Glibenclamida (118.497 usuários cadastrados), 1,8 comprimidos diários de Metformina (91.443 usuários cadastrados) e 40,8 UI diárias de insulina (24.613 usuários cadastrados)⁴⁶. Dessa forma, verificamos que apenas 10% dos pacientes diabéticos fazem uso da insulina e que cerca de 49,3% fazem uso de Glibenclamida. O Captopril é utilizado por 52,2% do total de pacientes hipertensos, a Hidroclorotiazida é utilizada por 48,5%, enquanto que o Propranolol é utilizado por 16% do total de pacientes hipertensos cadastrados no Hiperdia⁴⁶.

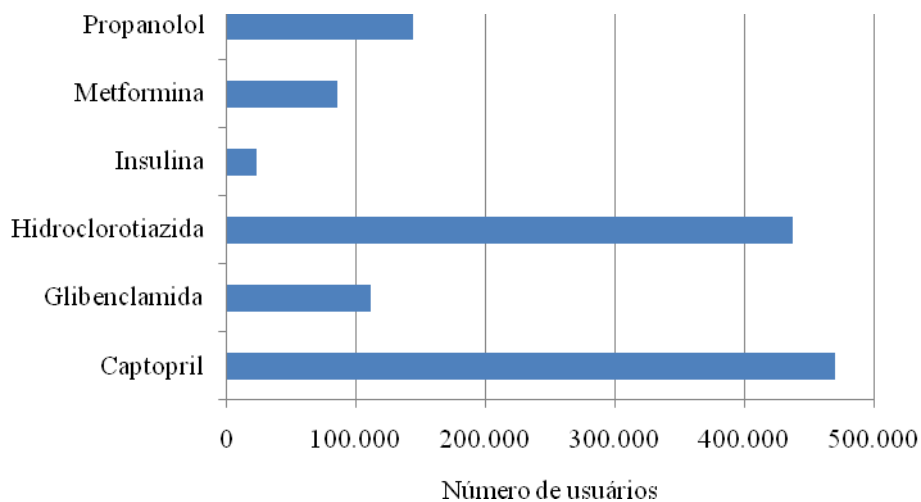


Figura 9: Número de pacientes com medicamentos prescritos no Programa Hiperdia no ano de 2007, Brasil, 2008.

Uma questão importante a ser lembrada é que os dados do Hiperdia não podem ser tomados como parâmetro para a prevalência de hipertensão e diabetes na população brasileira, uma vez que a inscrição das pessoas no programa se dá por atendimento de demanda, ou seja, depende de que o usuário procure o serviço de saúde. Além disso, o sistema depende da remessa de dados que não é realizada sistematicamente por todos os municípios brasileiros⁵⁶.

Uma pesquisa realizada pelo grupo técnico da SES do Rio de Janeiro mostrou que entre 72 municípios entrevistados no estado, 52 deles (72%) afirmaram realizar o cadastramento de pacientes no Hiperdia⁵⁷. Apesar de tal afirmação, para 10 desses municípios não foram encontrados nenhum registro no banco de dados do sistema entre o período de janeiro de 2001 a 2005. O estudo também indicou que as principais dificuldades para implantação do Hiperdia no estado do Rio de Janeiro é a falta de estrutura em termos de equipamento, recursos humanos e tempo. 28 dos 52 municípios que realizam o cadastro informaram não utilizar a planilha de acompanhamento dos pacientes, instrumento no qual deveriam constar os dados clínicos das consultas realizadas. A descontinuidade dos treinamentos, a dificuldade de comunicação com o DATASUS e a falta de incentivo financeiro são alguns fatores que podem ter contribuído para a falta de adesão dos municípios do Rio de Janeiro ao Hiperdia. Dessa

forma, os autores concluem que o uso do Hiperdia como uma ferramenta para a avaliação da qualidade da atenção prestada aos portadores de DM e HA no SUS ainda está longe de ser uma realidade no Rio de Janeiro⁵⁷.

1.3.4 Diretrizes clínicas para a prevenção da doença renal crônica no SUS

Em 2006, o Ministério da Saúde publicou como um dos Cadernos de Atenção Básica, as diretrizes: “Prevenção Clínica de Doença Cardiovascular, Cerebrovascular e Renal Crônica”. Trata-se da primeira iniciativa brasileira de ação estruturada e de base populacional para a prevenção primária e secundária desses agravos, baseado nas evidências científicas atuais e com a contribuição das sociedades científicas da área⁵⁸.

No capítulo dedicado ao risco de DRC, as diretrizes indicam que todos os pacientes que fazem parte do grupo de risco (DM, HA e história familiar de DRC), mesmo assintomáticos, devem ser avaliados anualmente com exame de urina, creatina sérica e depuração estimada de creatinina e microalbuminúria⁵⁸. Para os pacientes que estão no estágio 3 (lesão renal com insuficiência renal moderada) ou com perda acelerada de FG (superior a 4ml/min/1,73m²/ano), recomenda-se a avaliação trimestral da filtração glomerular (FG), estimada pela depuração de creatinina. Para os pacientes nos estágios 4 e 5 da DRC o documento indica que o encaminhamento ao nefrologista é obrigatório.

Dentre as intervenções preventivas para a DRC, o Ministério da Saúde recomenda o controle rigoroso da glicemia para os portadores de diabetes - com valores alvos de glicemia de jejum entre 80-120mg/dl e hemoglobina glicada A1c < 7%. Nos casos de presença de microalbuminúria com ou sem hipertensão, o tratamento deve ser feito com um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) – captopril, enalapril. O controle rigoroso da pressão arterial é indicado a todos os pacientes, e a intensidade desse controle varia de acordo com a presença de proteinúria⁵⁸, conforme ilustrado no Quadro 5.

Quadro 5: Manejo da hipertensão arterial sistêmica indicada pelo Ministério da Saúde

Condição	Pressão arterial ideal (mmHg)	Primeira escolha de tratamento
Sem proteinúria	<140/90	Hidroclorotiazida

Proteinúria < 1gr/24h	<130/80	Captopril ou enalapril
Proteinúria > 1gr/24h	<125/75	Captopril ou enalapril

Fonte: Ministério da Saúde⁵⁸, 2006.

Com relação à dislipidemia, todos os indivíduos com níveis elevados de colesterol (LDL-c) são orientados para a adoção de medidas não-farmacológicas, com dieta pobre em colesterol e atividade física. A terapia com estatinas deve ser considerada para aqueles pacientes com alto risco de DCV (especialmente com manifestações de doença aterosclerótica como cardiopatia isquêmica e doença cerebrovascular), independente dos níveis de colesterol basal. Também devem ser considerados para tratamento com estatinas, os pacientes com risco pelo escore de Framingham superior a 20% em 10 anos.

As diretrizes do MS⁵⁸ apresentam também algumas medidas para evitar a agutização da DRC como a prevenção de distúrbios hemodinâmicos; evitar a desidratação e hipotensão arterial; evitar o uso de agentes nefrotóxicos; prescrição cautelosa de antibióticos para os pacientes idosos e portadores de insuficiência renal e outros.

O encaminhamento precoce ao nefrologista é também indicado nas seguintes situações⁵⁸ (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006, p.44):

Clearance da creatinina abaixo de 30 ml/min/1,73m² - RISCO IMINENTE - encaminhamento prioritário.

Redução acelerada do clearance de creatinina acima de 4 ml/min/ano.

Clearance da creatinina abaixo de 60 ml/min/1,73m².

Proteinúria de qualquer nível na ausência de retinopatia diabética ou hipertensiva.

Hipertensão arterial de difícil controle, litíase renal, infecção urinária de repetição (acima de 3 episódios ao ano).

Hiper ou hipopotassemia, hematúria sem causa aparente.

1.3.5 Atenção na média complexidade

A Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde⁵⁹ define que a média complexidade ambulatorial é composta por ações e serviços que visam atender aos

principais problemas e agravos de saúde da população, cuja complexidade da assistência na prática clínica demande a disponibilidade de profissionais especializados e a utilização de recursos tecnológicos, para o apoio diagnóstico e tratamento. Os grupos que compõem a lista de procedimentos de média complexidade constantes da tabela do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA-SUS) incluem os procedimentos especializados realizados por profissionais médicos e não médicos, as cirurgias ambulatoriais não especializadas, terapias especializadas, diagnose dentre outros⁶⁰.

A atenção aos portadores de DRC na média complexidade compreende os ambulatórios de especialidades, os centros de diabetes e hipertensão e os hospitais, onde devem ser desenvolvidas ações de prevenção, educação, confirmação diagnóstica e estadiamento do grau de disfunção renal e terapêutica. O tratamento da doença nesse nível de atenção deve ter por foco: a promoção do retardo na progressão da disfunção renal; a identificação e tratamento das comorbidades freqüentes nesses pacientes; a identificação e tratamento das principais complicações próprias da doença renal crônica; e a orientação e preparação do paciente para as terapias de substituição renal. A rede de serviços deve ser organizada segundo o Plano Diretor Regional (PDR) de cada estado e deve ser estruturada de acordo com a disponibilidade tecnológica e de recursos humanos (equipes multidisciplinares), devendo garantir o acesso ao tratamento para as complicações, ressaltando-se o seu caráter complementar e/ou suplementar à atenção primária e, também, respaldando a redução de demanda para a atenção de alta complexidade⁶¹.

Dessa forma, entende-se que a consulta ao nefrologista que é indicada pelo protocolo do Ministério da Saúde a partir do estágio 4 da DRC se realizaria neste nível de atenção. Com relação à referência e contra-referência, as diretrizes do MS⁵⁸ mencionam que os critérios de encaminhamento dos pacientes portadores de hipertensão e diabetes atendidos pelas UBS são: presença de insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica, angina do peito, suspeita de HA e diabetes secundários, infarto agudo do miocárdio prévio, diabetes de difícil controle, dislipidemia de difícil controle, etc. Nesse nível de atenção se situa também, a rede de referência hospitalar em atendimento de urgência e emergência para pacientes inscritos no programa de diálise.

1.3.6 Alta complexidade

A alta complexidade no SUS é definida pelo conjunto dos procedimentos que envolvem alta tecnologia e alto custo que objetivam propiciar à população, acesso a serviços qualificados e integrados aos demais níveis de atenção, a básica e a de média complexidade⁶⁰. Dessa forma, considerando a atenção aos portadores de DRC no SUS, a alta complexidade inclui os procedimentos de diálise e de cirurgia vascular para confecção de fístula arteriovenosa. Ambos procedimentos têm como instrumento de registro nos sistema de informação em saúde a APAC.

Na alta complexidade, o Ministério da Saúde determina que os Serviços de Nefrologia (SN) ofereçam consultas em nefrologia, e todos os tipos de procedimentos de diálise: diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), diálise peritoneal automática (DPA), hemodiálise (HD) e garantia da diálise peritoneal intermitente (DPI), quando da necessidade do paciente, e ser habilitados junto ao MS. Os Centros de Referência em Nefrologia (CRN) são os serviços de Nefrologia que são localizados em unidades hospitalares certificadas pelo Ministério da Saúde e pelo Ministério da Educação como Hospitais de Ensino. Além da função assistencial, os CRN devem exercer a função de consultoria técnica e também ajudar a garantir o acesso e promover as ações inerentes da Política de Atenção ao Portador de Doença Renal na sua área de abrangência, sob a coordenação do gestor do SUS. Fazem parte ainda da rede de serviços de alta complexidade, os estabelecimentos de saúde que realizam procedimento de transplante renal⁵³.

O Ministério da Saúde⁵³ define que os SN e os CRN devem oferecer obrigatoriamente: Atendimento ambulatorial em nefrologia aos pacientes referenciados pela atenção básica, pela média complexidade e pela urgência e emergência, pertencentes a sua área de abrangência;

- Atendimento ambulatorial aos pacientes que estão em processo de diálise, sob sua responsabilidade;
- Garantia da internação do paciente nos casos de intercorrência no processo de diálise;
- Garantia da confecção da fístula artério-venosa de acesso ao tratamento de hemodiálise;

- Garantia de todas as modalidades de procedimentos de diálise.

A assistência farmacêutica aos pacientes renais crônicos na alta complexidade se dá por meio do Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde e são co-financiados pelos Estados. No ano de 2005, os gastos com esses medicamentos foram de 1,2 bilhão de reais⁶¹.

1.3.7 Aspectos sobre o financiamento para a prestação de atenção à DRC no SUS

O financiamento no SUS é de responsabilidade das três esferas de governo e cada uma deve assegurar o aporte regular de recursos ao respectivo fundo de saúde. Os fundos de saúde são considerados fundos especiais conforme definição da Lei n° 4.320/64. Suas receitas são especificadas e vinculadas à realização de objetivos e serviços determinados, as ações e serviços públicos de saúde⁶².

Para fins de transferência a estados e municípios, os recursos federais destinados ao custeio das ações e dos serviços de saúde são organizados sob a forma de blocos de financiamento⁶³. No escopo da atenção aos portadores de DRC no SUS em todos os níveis de atenção, destacam-se os seguintes blocos:

- Atenção básica – composto do PAB fixo e PAB variável;
- Atenção de média e Alta complexidade – composto pelo MAC e pelo Fundo de Ações Estratégicas e de Compensação (FAEC);
- Assistência farmacêutica – abrange três componentes: básico da assistência farmacêutica; estratégico da assistência farmacêutica; medicamentos de dispensação excepcional;

Os procedimentos de média e de alta complexidade são financiados com recursos do teto MAC e também pelo FAEC, conforme o atributo de nível de complexidade e forma de financiamento definido para cada procedimento na tabela de procedimentos do SUS e de acordo com a Portaria MS/SAS n° 224/2003⁶³.

A Portaria GM/MS n° 204/2007 prevê que os recursos atualmente destinados ao custeio de procedimentos financiados por meio do FAEC sejam incorporados ao limite financeiro da média e alta complexidade dos estados, Distrito Federal e municípios. Os procedimentos de TRS são financiados pelo FAEC e estão limitados em seus valores de

repasse pelo MS, dessa forma, o montante faturado acima do teto onera o limite financeiro de média e alta complexidade⁶⁴. Os limites financeiros destinados ao custeio dos procedimentos de TRS dos estados, municípios e Distrito Federal são ajustados periodicamente com base na análise dos valores apurados no SIA-SUS. Em uma Portaria recente⁶⁵, o Ministério da Saúde estabeleceu o financeiro anual no valor de R\$1.456.977.692,76.

2. JUSTIFICATIVA

As transições demográfica, nutricional e epidemiológica verificadas no século passado determinaram um perfil de risco em que doenças crônicas como o diabetes e a hipertensão assumiram ônus crescente e preocupante. O diabetes é um estado hiperglicêmico crônico acompanhado de complicações agudas e crônicas que podem incluir dano, disfunção ou falência de órgãos, especialmente de rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. É uma doença comum e de incidência crescente. A hipertensão arterial também é um problema crônico comum. Mesmo sendo assintomática, a hipertensão arterial é responsável por complicações cardiovasculares, encefálicas, coronarianas, renais e vasculares periféricas⁵⁴. Entre as principais causas da insuficiência renal crônica em estágio terminal, estão a hipertensão arterial e o diabetes mellitus. No EUA, o diabetes é principal causa de DRCT, e no Brasil, aliada à hipertensão, são as doenças primárias presentes em mais de 50% dos pacientes em diálise. A cronicidade dessas condições e o grande impacto no perfil de morbimortalidade na população brasileira trazem um desafio para os sistemas de saúde: a prevenção do diabetes e da hipertensão e de suas complicações é hoje prioridade em saúde pública no Brasil e no mundo.

Com relação à DRC, as conseqüências humanas, sociais e econômicas são devastadoras, pois a expectativa de vida dos pacientes é reduzida, os riscos de doença cardiovascular e acidente vascular cerebral são aumentados e o ônus recai não somente sobre o Estado, mas sobre o portador e seus familiares¹¹. Além dos efeitos sobre a vida do paciente, a DRC representa também uma carga adicional à sociedade, em decorrência da perda de produtividade no trabalho, aposentadoria precoce e mortalidade prematura. Para os sistemas de saúde, os custos com a DRC são elevadíssimos e tendem a aumentar com a perspectiva de crescimento da incidência tanto do DM quanto da HA. Em 2004 no Brasil, 16% dos gastos hospitalares no SUS decorreram de transplantes renais e 13% dos recursos destinados à cobertura ambulatorial na média e alta complexidade foram gastos em diálise²⁴.

Contudo, os efeitos da DRC podem ser amenizados e a evolução do dano ao rim pode ser desacelerada, considerando as tecnologias em saúde disponíveis atualmente para o manejo desses pacientes. A NKF nos EUA e a SBN no Brasil recomendam em suas diretrizes clínicas vários procedimentos que têm por objetivo desacelerar a progressão da doença e aumentar o tempo do paciente na fase pré-dialítica, além de reduzir o risco

de óbitos decorrentes das complicações da DRC, principalmente por eventos cardiovasculares. Dentre esses procedimentos estão: o controle rigoroso dos níveis pressóricos com o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e de antagonistas do receptor de angiotensina (ARAI), o controle da ingestão protéica, o tratamento da dislipidemia e o controle da hiperglicemia em diabéticos, entre outros^{9,18}.

Considerando essas questões, este trabalho se propôs a estimar no âmbito nacional, a relação de custo-efetividade (ACE) de propostas de manejo clínico para o adiamento do estágio final da DRC associada ao DM e à HA, considerando a experiência desenvolvida pela UERJ e abordagem clínica tradicional (representada pela atenção fornecida hoje pelo SUS).

A análise de custo-efetividade (ACE) é uma das formas de avaliação econômicas mais completas, uma vez que reúne informações tanto dos custos quanto das conseqüências de programas e intervenções em saúde²². Esse tipo de avaliação considera que a limitação de recursos na saúde demanda decisões nas quais, a alocação de recursos leve em consideração os custos com relação aos benefícios esperados para a população. Complementarmente, a partir da análise do caso da UERJ, o estudo também viabiliza o conhecimento da relação entre custos e benefícios de uma abordagem clínica de caráter interdisciplinar com procedimentos terapêuticos baseados em evidências para o manejo da DRC. Trata-se de um exemplo de um processo de atenção de referência adotado no Brasil, cuja viabilidade para adoção em larga escala no SUS é discutida neste trabalho. A viabilidade em termos de custos da difusão secundária de outros medicamentos no SUS também foi objeto de discussão.

A experiência da UERJ com seus resultados preliminares positivos³ representa uma oportunidade ímpar para se conhecer a relação entre custo e efetividade de condutas para retardar a evolução da doença e diminuir seus efeitos no contexto nacional. Apesar da existência de várias iniciativas no Brasil similares ao programa desenvolvido pela UERJ, e do recente processo de reorganização da atenção aos pacientes hipertensos e diabéticos no SUS, a efetividade dessas abordagens no que se refere à capacidade de contribuir para a preservação da função renal de portadores de DRC é praticamente desconhecida. A hipótese é de que esta efetividade possa estar sendo prejudicada pela falta de adesão dos pacientes ao tratamento oferecido, pela descontinuidade do tratamento, por falhas no fornecimento da medicação, ou mesmo pela dificuldade de encaminhamento para especialista em nefrologia no momento mais

adequado para o devido acompanhamento da DRC. Dessa forma, este trabalho fornece elementos para uma análise dos resultados decorrentes do processo de atenção à saúde aos pacientes portadores de DRC no Brasil, com relação aos custos envolvidos.

3. OBJETIVOS

Esta pesquisa teve como objetivos:

3.1 Objetivo geral

Realizar análise de custo-efetividade de alternativas relevantes de adiamento da fase terminal da doença renal crônica (ADRC) associada à hipertensão arterial e ao diabetes, inclusive o programa de adiamento em andamento na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e a atenção prevalente no SUS a essa condição, com base em evidências científicas, assumindo o ponto de vista do governo brasileiro, com vistas à proposição de recomendações para a difusão secundária de procedimentos para o ADRC no SUS e em serviços de assistência suplementar.

3.2 Objetivos específicos

1. Elaborar a partir da história natural, das diretrizes clínicas atuais e das avaliações dos programas nacionais pertinentes à prevenção da progressão da DRC associado à HA e à DM histórias clínicas alternativas que sirvam de base ao desenvolvimento de esquemas iniciais dos braços das alternativas até a formulação da árvore de decisão (depois à estimativa de efetividade e à análise de custo-efetividade correspondentes).
2. Selecionar tecnologias/procedimentos de ADRC (HA e DM), com base na análise das diretrizes clínicas atuais e em critérios explícitos, com vistas a compor alternativas preliminares de programas relevantes de ADRC (caso a evidência confirme algum benefício relevante).
3. Resumir a evidência disponível sobre a eficácia/efetividade das tecnologias/procedimentos de ADRC (HA e DM) selecionados preliminarmente (subitem 2).
4. Detalhar, com base nos achados dos subitens 2 e 3 e demais dados epidemiológicos relevantes, a análise de decisão e estimar a efetividade das alternativas consideradas.
5. Identificar e estimar os custos a serem comparados relativos às alternativas examinadas.

6. Estimar as razões de custo-efetividade, sob a perspectiva do governo brasileiro (Sistema Único de Saúde) das alternativas analisadas.
7. Apresentar recomendações para a difusão secundária da(s) alternativa(s) de maior interesse conforme o subitem 6, considerando ainda outros parâmetros relevantes, como normas e programas atualmente existentes, custos transacionais correspondentes, inclusive tetos financeiros.

4. METODOLOGIA

O ponto central deste trabalho é a realização da análise de custo-efetividade (ACE) de diferentes abordagens para a prevenção da progressão da DRC, também chamada aqui de adiamento da DRCT. No âmbito da saúde pública, diante da escassez de recursos, algumas escolhas devem ser feitas e prioridades devem ser elencadas para alocação desses recursos. A análise econômica é uma forma de se definir critérios mais explícitos de escolha entre diferentes possibilidades de enfrentamento de um problema de saúde. As tarefas básicas em uma avaliação econômica são identificar, valorar e comparar custos e consequências das alternativas consideradas. A ACE é um tipo de avaliação econômica em que os custos são relacionados a uma ou mais medidas de efetividade comuns às alternativas avaliadas, mas que podem diferir em termos de magnitude²².

A seguir, estão descritos os procedimentos metodológicos adotados, tendo em vista os objetivos propostos neste estudo.

4.1 Modelo subjacente à análise de decisão

Os conhecimentos das ciências básicas e da HND permitiram o desenvolvimento de tecnologias capazes de prevenir a progressão da DRC associada à hipertensão e ao diabetes de forma a adiar a chegada ao estágio 5 da doença (N5) evitando pelo máximo de tempo possível a necessidade de terapia renal substitutiva. A Figura 10 ilustra a evolução clínica da DRC e as principais tecnologias presentes em seus diferentes estágios. A partir da história natural verificam-se duas possibilidades gerais de evolução (histórias clínicas): uma amenizada e alongada por intervenções voltadas à prevenção da progressão (em azul), com um momento adequado para realização de um acesso venoso para hemodiálise (FAV) e outra onde a insuficiência renal é precoce e a TRS (HD) se inicia bruscamente, devido à ausência dessas intervenções.

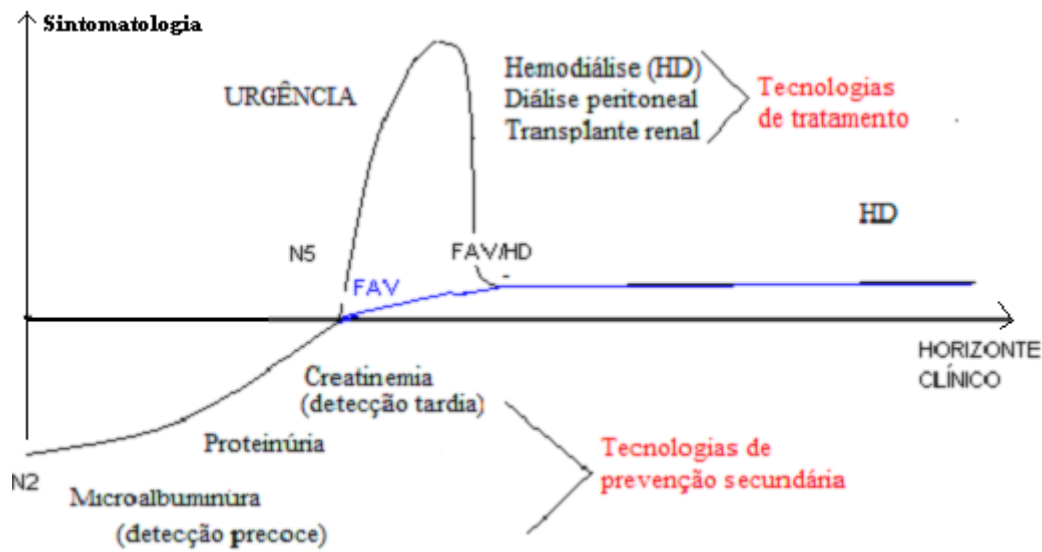


Figura 10: Evolução clínica da DRC e tecnologias de *screening* e intervenção.

O esquema a seguir, de um braço geral de intervenção, ilustra a evolução da doença a partir de N3 e os desfechos abrangidos pelo estudo, que incluem o tempo até N5 (e o início da HD) e a ocorrência de óbitos (Ob).

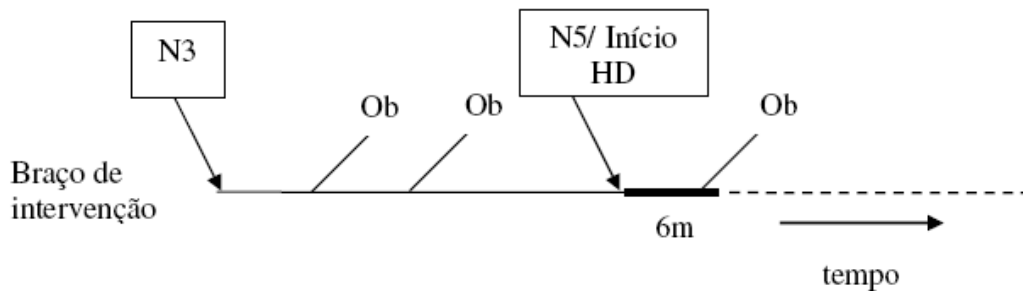


Figura 11: Esquema hipotético da evolução clínica de pacientes com DRC secundária a diabetes ou hipertensão.

O destaque dado no esquema ao segmento correspondente ao período de seis meses após o início da HD (6m), e o tracejamento a seguir, procuram expressar a suposição de que a evolução dos pacientes nos diversos grupos é semelhante após esse período. Por outro lado, nos primeiros seis meses de diálise, as manifestações clínicas e as possibilidades de complicações devem ser diferentes, quando comparados pacientes

submetidos a programas de adiamento e preparados para um início eletivo da diálise e pacientes que não são acompanhados de forma adequada no período pré-diálise e iniciam a terapia substitutiva em serviços de urgência em decorrência do agravamento da DRC. Por isso, as estimativas de óbito serão diferenciadas nos primeiros seis meses de HD para os diversos braços de análise. Um esboço hipotético que ilustra possíveis diferenças de efetividade entre propostas para o manejo de pacientes portadores de DRC secundária a DM ou HA, no que tange aos diferentes tempos que o paciente sobrevive sem precisar de terapia substitutiva renal (hemodiálise), é apresentado a seguir.

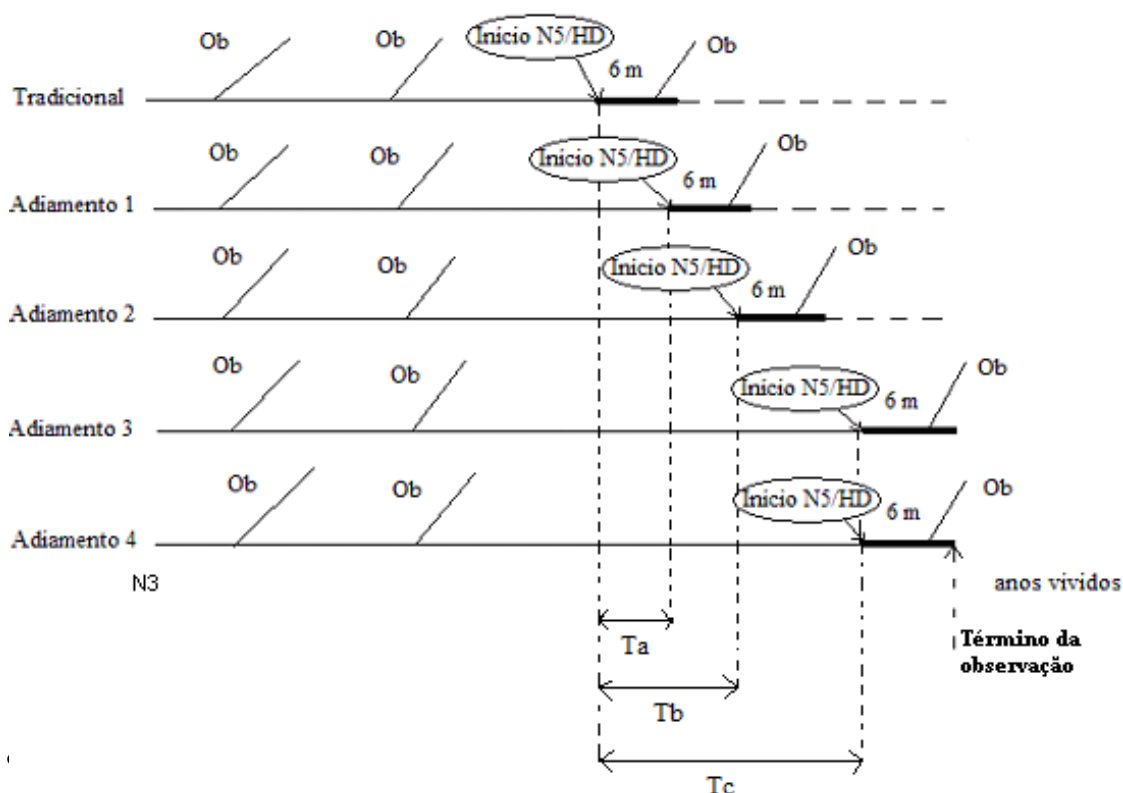


Figura 12: Esquema hipotético da evolução clínica de pacientes com DRC secundária a diabetes ou hipertensão em diferentes possibilidades de manejo clínico.

A figura ilustra os diferenciais de tempo fora de HD das alternativas com relação ao Tratamento Tradicional (T_a , T_b , T_c).

O Tratamento Tradicional é aquele oferecido pelo Hiperdia/SUS na prática, ou seja, controle da pressão arterial, com uso de IECA e outros anti-hipertensivos disponibilizados pelo SUS – propranolol, captopril, hidroclorotiazida, e controle da glicemia, com glibenclamida, metformina e insulina NPH. O Adiamento 1 representa o modelo de atenção que é atualmente utilizado em alguns centros universitários,

tomando-se por referência o Programa da UERJ. Os Adiamentos 2, 3, 4, etc representam programas de adiamento diferenciados pela presença ou ausência de determinados procedimentos que foram definidos de acordo com as evidências de eficácia e outros critérios pré-estabelecidos, conforme explicitado adiante.

Para estimar a efetividade em cada alternativa, foram utilizadas evidências disponíveis na literatura médica sobre a eficácia das intervenções críticas para a desaceleração da progressão da DRC, com a definição de padrões para a taxa de declínio do RFG e para a taxa de óbitos. No caso do Programa de Adiamento da UERJ, os cálculos de efetividade foram realizados utilizando os dados clearance de creatinina, aderência e óbito do próprio banco de dados do programa.

4.2 Seleção de tecnologias/procedimentos

O processo de composição das alternativas de ADRC (2, 3 e 4) que foram comparadas ao Tratamento Tradicional e ao ADRC UERJ foi feito inicialmente a partir da seleção dos procedimentos (intervenções terapêuticas) com evidência de eficácia relevantes para a desaceleração da progressão da DRC conforme a informação disponível nas diretrizes da SBN e NKF. Para selecionar os procedimentos (intervenções) cuja evidência sobre benefício foi analisada por esse trabalho com vistas à sua inclusão como diferencial de alternativas da árvore de decisão correspondente à presente análise de custo-efetividade, foram considerados quatro fatores principais:

- O nível de evidência satisfatório (A ou B) e a grandeza da eficácia (20%, com intervalo de confiança estreito), conforme as diretrizes consultadas;
- A relevância do fator prognóstico que é tratado ou controlado pela intervenção, considerando como principais fatores para a progressão da DRC e ocorrência de DCV: pressão arterial, hiperglicemia, dislipidemia, anemia e tabagismo (conforme visto no item 1.1.2).
- A grandeza dos recursos financeiros envolvidos na incorporação da tecnologia/procedimento;
- A perda de efetividade da tecnologia/procedimento considerando questões operacionais do SUS e do modelo de assistência ao portador de DRC atualmente em vigência no Brasil (relação com custos transacionais).

4.2.1 Procedimentos pré-selecionados de acordo com o nível da evidência indicado pelas diretrizes da NKF e SBN

Após análise sucinta dos procedimentos preconizados nas diretrizes da NKF e SBN para o adiamento da DRC associada à HA e à DM, foram identificados aqueles para os quais existem evidências relevantes (nível de evidência A ou B) e eficácia superior a 20%, segundo o documento correspondente. Abaixo segue um breve resumo desses procedimentos, acompanhados das diretrizes que os preconizam:

1) A meta da pressão arterial em diabéticos com DRC estágios 1 a 4 e em pacientes não diabéticos com DRC deve ser < 130/80 mmHg (B).

Diretrizes: National Kidney Foundation^{9,66}.

2) Pacientes hipertensos com diabetes e DRC nos estágios 1-4 devem ser tratados com inibidor de ECA ou ARA, usualmente em combinação com diurético (A).

Diretriz: National Kidney Foundation⁹.

3) Pacientes não diabéticos com DRC e razão proteína/creatinina em amostra de urina \geq 200 mg/g, com ou sem hipertensão, devem ser tratados com IECA ou ARAII (evidência A para pacientes com PA \geq 130/80 mmHg).

Diretriz: National Kidney Foundation⁶⁶.

4) A meta de glicohemoglobina A1c para pacientes diabéticos deve ser $<$ 7,0%, independente da presença ou não de DRC (A).

Diretrizes: Sociedade Brasileira de Nefrologia¹⁸ e National Kidney Foundation⁹.

5) Para pacientes diabéticos com DRC (estágios 1 a 4), recomenda-se limitar a ingestão protéica em 0,8 gramas de proteína/kg/dia (B). As recomendações dietéticas para pacientes com DRC são: a. Ingestão protéica de 0,75 g/kg/d nos pacientes com FG \geq 30 mL/min/1,73 m² e de 0,6 g/kg/d nos pacientes com FG $<$ 30 mL/min/1,73 m²; e b. Ingestão energética $>$ 30-35 kcal/kg/d. (A).

Diretrizes: National Kidney Foundation⁶⁷, National Kidney Foundation⁹ e Sociedade Brasileira de Nefrologia⁶⁸.

6) A meta de LDL para pessoas com diabetes e DRC estágios 1-4 é $<$ 100 mg/dL; $<$ 70 mg/dL é uma opção terapêutica (B). Pacientes com diabetes, DRC estágios 1-4 e LDL \geq 100 mg/dl devem ser tratados com estatinas (B).

DIRETRIZ: National Kidney Foundation⁹.

7) Iniciar tratamento com eritropoetina nos pacientes portadores de doença renal crônica que permanecem anêmicos após correção e/ou excluir outras causas de anemia (A).

Diretriz: Sociedade Brasileira de Nefrologia⁶⁹.

A partir dessas informações, o controle pressórico rigoroso com o uso de IECA e ARAII, o controle rigoroso da glicemia, o uso de hipolipemiantes e o tratamento da anemia foram considerados como procedimentos candidatos à análise aprofundada da eficácia. Com relação à interrupção do tabagismo, a evidência mostrada nas diretrizes é insatisfatória.

4.2.2 Relevância do fator prognóstico que é tratado ou controlado pela intervenção

Os estudos avaliados na análise de fatores prognósticos da DRC (item 1.1.2) mostraram que os principais fatores associados à progressão mais acelerada da DRC secundária à HA e DM são: idade, sexo, raça, proteinúria, níveis aumentados de pressão arterial, hiperglicemia, dislipidemia, anemia e tabagismo. Com relação às doenças cardiovasculares verificou-se como fatores de risco para óbito em pacientes com DRC a presença de diabetes como doença de base e de anemia.

Portanto, considerando as intervenções selecionadas inicialmente a partir do nível da evidência indicado pelas diretrizes da NKF e SBN, os fatores prognósticos passíveis de intervenção considerados relevantes para uma análise criteriosa de eficácia foram a pressão arterial elevada, a hiperglicemia, a dislipidemia e a anemia.

4.2.3 Custos transacionais e financiamento

Tendo em vista os dois critérios aplicados anteriormente na seleção de procedimentos para composição das alternativas de ADRC e, por conseguinte, para uma análise aprofundada sobre eficácia, restaram como procedimentos fundamentais o controle pressórico rigoroso, o controle rigoroso da glicemia, o uso de hipolipemiantes e o tratamento da anemia.

Nesse sentido, é necessário considerar que o controle dos níveis pressóricos (com o uso de IECA) e da glicemia (com agentes hipoglicemiantes) são procedimentos preconizados no atendimento do Hiperdia aos portadores de HA e DM, independentemente da existência ou não de diagnóstico de DRC. Desta forma, tais tecnologias em princípio não seriam candidatas para análise aprofundada ou para serem consideradas como procedimentos de diferenciação entre as alternativas de análise, pois já estão disponíveis em larga escala no SUS, conforme dados do Hiperdia. Das intervenções restantes, o uso de hipolipemiantes e o uso de ARA II poderiam ser foco de estudo mais aprofundado, considerando que essas medicações não estão disponíveis de forma rotineira no SUS e que sua indicação em programas de adiamento da DRCT representaria custo adicional. O estudo detalhado do tratamento da anemia com eritropoetina foi considerado menos relevante por se tratar de intervenção geralmente utilizada em fases mais avançadas da DRC, enquanto as duas anteriores são indicadas desde as fases iniciais da doença e que provavelmente poderiam atuar na prevenção da progressão da doença.

Ainda com relação a custos transacionais e recursos financeiros, no Brasil, entre os ARA II, estão registrados o Losartan, o Valsartan e o Candesartan, no entanto, nenhum deles é disponibilizado pelo SUS na atenção básica. Recentemente o Losartan foi incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde⁷⁰, seu preço é aproximadamente duas vezes e meia o preço do IECA mais utilizado, que é o Captopril⁷¹. A estatina, cujo fármaco de referência no SUS é a Sinvastatina, é considerado um medicamento de alto custo e é dispensada através do programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde⁷².

Tendo em vista essas questões, este trabalho propôs a análise de alternativas que incluem medicamentos de eficácia conhecida para o manejo da hipertensão e da dislipidemia e que ainda não estão disponíveis em larga escala no SUS, no caso, ARA II (suplementando o IECA no controle da PA) e a estatina como agente hipolipemiante.

4.3 Estimativa da eficácia das tecnologias/procedimentos selecionados

4.3.1 Método de seleção de evidências

Para sistematizar o levantamento de informações sobre a eficácia das tecnologias em saúde constantes nas alternativas para o adiamento da progressão da DRC, foi elaborado um protocolo de avaliação de metanálises e estudos clínicos. Este protocolo teve por objetivo estabelecer critérios para a seleção de evidências sobre a eficácia das intervenções selecionadas como importantes desaceleração do declínio da FG e para a redução de óbitos na DRC secundária ao diabetes e à hipertensão.

Nele, foram definidos os critérios para seleção de meta-análise e estudos clínicos relevantes para esta análise, quais sejam:

- Tipo de estudo: apenas os estudos clínicos prospectivos, com grupo controle (placebo ou tratamento convencional) com alocação randomizada das intervenções estudadas segundo um desenho experimental adequado para a comparação das intervenções e com cegamento (*double blinding*).
- Objetivo do estudo: avaliar o efeito de intervenções (anti-hipertensivos ARA II e Estatinas) sobre a progressão da DRC e demais desfechos de interesse (DCV e óbito por DCV).
- Tempo de seguimento: estudos com tempo de seguimento suficiente para se perceber os efeitos das intervenções estudadas com relação aos desfechos dada a condição crônica da doença avaliada (Ex: sobre o declínio de filtração glomerular).
- População estudada: estudos realizados com diabéticos e/ou hipertensos adultos, com doença renal crônica secundária ao diabetes e/ou hipertensão, DRC nas fases N2 e N3 ou N3 e N4.
- Tamanho da amostra: estudos com amostra grande. Os estudos de preferência multicêntricos, pois conseguem captar um maior número de pacientes.
- Fatores de inclusão: diabetes e/ou hipertensão, DRC nas fases N2 e N3 ou N3 e N4, proteinúria (excreção urinária de albumina > 30 mg/24 horas), pacientes adultos. Os critérios de inclusão dos estudos deveriam ser claros, assim como as medidas utilizadas.

- Fatores de exclusão: Diagnóstico ou exames sugestivos de doença renal primária, gravidez, usuários de corticosteróides, anti-inflamatórios não esteróides ou imunossupressores nos últimos 6 meses.
- Tabela pós-randomização: os estudos tinham que apresentar tabela com dados de linha de base sobre as características dos pacientes (*baseline*). O balanceamento é um critério que foi observado ao se avaliar o desenho do estudo e a alocação dos pacientes nos tratamentos. Os grupos de tratamento deveriam ser semelhantes do ponto de vista da distribuição dos fatores prognósticos e características basais.
- Desfechos: Taxa de declínio do RFG, aumento da creatinina sérica, redução da albuminúria, início da fase final da DRC, óbito por DCV, eventos cardiovasculares e hospitalizações. Essas medidas deveriam ser verificadas ao início dos estudos (*baseline*). Foi considerado relevante que os estudos apresentassem a causa dos óbitos ocorridos para que se pudesse avaliar possíveis relações com a DRC ou com suas complicações.
- Medidas de desfecho: Mensuração do clearance de creatinina ou estimativa do RFG a partir da creatinina sérica utilizando as fórmulas Cockcroft-Gault ou MDRD, medida da razão albumina/creatinina urinária em amostra única de urina, fase final da DRC conforme definição da NKF (2002).
- Análise estatística: apresentação dos ORs para os desfechos analisados em cada uma das intervenções controlando-se as principais variáveis prognósticas (doença de base, pressão arterial, proteinúria, dislipidemia, etc). Considerar relevantes os estudos com $OR \geq 2,0$ ou com correlação linear significativa ($p < 0,05$). A análise por intenção de tratar é ideal, no entanto, a análise excluindo as perdas pode ser considerada caso as mesmas não sejam relevantes.
- Perdas: estudos com perdas não significativas do ponto de vista quantitativo ou qualitativo, tendo em vista a análise dos desfechos.
- Exclusões pós-randomização: os estudos deveriam apresentar justificativas coerentes para as possíveis exclusões. Estas não poderiam ser significativas do ponto de vista quantitativo ou qualitativo, tendo em vista a análise dos desfechos.

- Eventos adversos/efeitos colaterais: foi considerado desejável que os estudos apresentassem os eventos adversos/efeitos colaterais para avaliar se estes poderiam prejudicar adesão dos pacientes aos tratamentos estudados.
- Adesão: os estudos deveriam apresentar os procedimentos adotados para registro ou controle da adesão dos pacientes e os resultados.
- Cointervenções: Caso existissem deveriam se aplicar da mesma forma a todos os grupos de tratamento (Ex: controle da glicemia).

A análise por intenção de tratar foi um critério para elegibilidade de estudos clínicos adotando-se a premissa de que esta forma de análise incorpora possíveis perdas de eficácia decorrentes das perdas (abandonos) e decorrente dos níveis de adesão ao tratamento. Portanto, esta é provavelmente uma forma de análise que aproxima ainda mais a eficácia da efetividade. Os estudos clínicos ou meta-análises selecionados para uma avaliação mais aprofundada foram aqueles que mais se aproximaram dessas condições pré-estabelecidas, que são compatíveis com àquelas compreendidas no recorte do modelo de análise de decisão.

O resumo dos artigos selecionados para revisão da eficácia de anti-hipertensivos e agentes hipolipemiantes na DRC compatíveis é apresentado a seguir.

4.3.2 Resumo da análise das evidências sobre os procedimentos selecionados na nefropatia diabética

O processo de seleção e a análise dos ensaios utilizados para estimar a eficácia das tecnologias/procedimentos selecionados - anti-hipertensivos e agentes hipolipemiantes - na DRC-DM, obedeceram protocolo previamente elaborado. A pesquisa no MEDLINE foi realizada entre os meses de outubro de novembro de 2008. A estratégia de busca dos artigos encontra-se descrita como anexo deste trabalho (Anexos 1 , 2, 3 e 4).

Uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) no controle pressórico

O Anexo 1 descreve a estratégia de busca no MEDLINE utilizada para detecção dos estudos em que os pacientes recebessem tratamento com IECA sem a presença de outras co-intervenções voltadas o adiamento da DRCT. Em princípio, foram excluídos os ensaios que comparavam medicamentos não utilizados no Brasil, artigos que não se referiam a ensaios clínicos, estudos que utilizavam também um ARA II, estudos com

pacientes não diabéticos, restando dessa forma, 13 ensaios. Dentre esses, foi selecionado apenas um estudo, o de Lewis et al⁷³, que se enquadrava nos critérios definidos na análise de decisão e no protocolo de avaliação de metanálises e estudos clínicos.

Lewis et al⁷³ demonstraram o efeito renoprotetor do inibidor da enzima conversora de angiotensina Captopril, além do efeito de controle da pressão arterial na nefropatia diabética. Para isso realizaram um ensaio clínico randomizado controlado (Captopril versus placebo) em 409 pacientes com diabetes tipo 1 e nefropatia diabética. O principal desfecho analisado foi a duplicação do nível sérico de creatinina, no entanto, análises secundárias contemplaram o tempo decorrido até o desfecho combinado de óbito, diálise ou transplante, e também mudanças na função renal avaliadas por meio da creatinina sérica, clearance e excreção protéica urinária.

O estudo incluiu pacientes diabéticos insulino dependentes, na faixa etária de 18 a 49 anos (mediana de 35 anos), com excreção protéica urinária ≥ 500 mg/dia e a creatinina sérica $\leq 2,5$ mg/mL, correspondente a diversos estágios da DRC (de N1 a N3). A concentração sérica de creatinina duplicou em 25 pacientes no grupo Captopril e em 43 pacientes no grupo placebo ($p=0,007$), representando uma redução no risco de duplicação da creatinina de 48% no grupo Captopril como um todo, 76% no subgrupo com concentração da creatinina sérica de 2,0 mg/dL no início do estudo, 55% no subgrupo com concentração inicial de 1,5 mg/dL e 17% no subgrupo com concentração inicial de 1,0 mg/dL. A média ($\pm DP$) do ritmo de declínio do clearance de creatinina foi de $11 \pm 21\%$ por ano no grupo Captopril e $17 \pm 20\%$ por ano no grupo placebo ($p=0,03$). O IECA Captopril foi associado à redução de 50% no risco dos desfechos combinados de óbito, diálise ou transplante, que foi independente da pequena diferença na pressão arterial entre os grupos. A taxa de declínio da filtração glomerular foi de 8,0 mL/min/ano no grupo captopril e de 10,8 mL/min/ano no grupo placebo.

Dessa forma, o estudo de Lewis et al⁷³ concluiu que o Captopril possui efeito protetor sobre a deterioração da função renal em pacientes com nefropatia diabética insulino dependentes.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) versus antagonistas do receptor de angiotensina II (ARA II) no controle pressórico

O Anexo 2 descreve a estratégia de busca no MEDLINE utilizada para detecção de estudos que avaliaram os efeitos do IECA comparado ao ARA II, sobre a nefropatia diabética. Dos 33 artigos restantes na última busca foram excluídos àqueles estudos que avaliavam ARA II isoladamente, que avaliavam a associação de IECA e ARA II ou que incluía outras classes de anti-hipertensivos. Dentre os cinco artigos restantes selecionou-se o estudo de Barnett et al⁷⁴, pois os demais apresentavam limitações metodológicas ou características incompatíveis com o objetivo do presente estudo.

Trata-se de ensaio clínico randomizado, duplo cego, com objetivo de comparar o efeito renoprotetor de um IECA (Enalapril) e um ARA II (Telmisartan) em pacientes com diabetes tipo 2. Os indivíduos estudados encontravam-se na faixa etária de 35 a 80 anos, e apresentavam hipertensão arterial de leve a moderada, com PA menor que 180 x 95 mmHg após pelo menos três meses com IECA antes do início do estudo. Outros critérios de inclusão definidos foram: excreção urinária de albumina entre 11 e 999 µg por minuto, hemoglobina glicosilada menor que 12%, creatinina sérica menor que 1,6 mg/dL e RFG acima de 70 ml/min. Foram considerados fatores de exclusão qualquer condição (que não fosse doença cardiovascular) que pudesse restringir a sobrevida e intolerância conhecida às medicações do estudo.

Durante o período de *screening*, os pacientes continuavam a receber anti-hipertensivos, que incluíssem uso de IECA. Após esse período, a medicação era interrompida, e os pacientes eram randomizados para receber Telmisartam (80 mg/dia) ou Enalapril (20 mg/dia). O estudo foi concluído por 82 dos 120 pacientes no grupo Telmisartan (68%) e por 86 dos 130 pacientes no grupo Enalapril (66%). Nos dois grupos, o motivo mais importante para saída do estudo foi a ocorrência de eventos adversos. Após cinco anos de seguimento, a diferença observada na variação do RFG entre os grupos não foi significativa (-3,0 mL/min - IC 95% = -7,6 a 1,6). Considerando-se a análise por intenção de tratar, a taxa de decréscimo média no grupo Enalapril observada no quinto ano de seguimento foi de 14,9 ml/min (obtida com os resultados de 113 pacientes para os quais havia pelo menos mais um valor de RFG, além daquele do início do estudo). Em cada um dos grupos de tratamento ocorreram seis óbitos ao final dos cinco anos de seguimento.

O estudo de Barnett et al⁷⁴ concluiu que o Telmisartam não é inferior ao Enalapril com relação ao efeito renoprotetor a longo prazo em pacientes com diabetes tipo 2 e nefropatia em estágios não avançados. Segundo os autores, os resultados apóiam a

equivalência do IECA e ARA II nos pacientes que apresentam alto risco de eventos cardiovasculares.

Controle pressórico com o uso de IECA e antagonistas do receptor de angiotensina II (ARA II)

O Anexo 3 descreve a estratégia de busca no MEDLINE utilizada para detecção dos estudos que avaliaram os efeitos da associação dos antihipertensivos IECA e ARA II sobre a progressão da DRC. Ao analisar os títulos e resumos dos 24 estudos artigos resultantes dessa busca, foram avaliados e resumidos, conforme apresentado a seguir, aqueles considerados compatíveis com esta avaliação.

Kunz et al⁷⁵ realizaram meta-análise com o objetivo de avaliar o efeito do ARA II na excreção protéica urinária em pacientes com nefropatia, em comparação com placebo, outros anti-hipertensivos e suas combinações. Incluíram 49 ensaios clínicos controlados randomizados, sendo que destes 23 estabeleciam comparação entre o uso do IECA isolado e a associação de ARA II + IECA. Os ensaios analisados incluíram no total 6.181 pacientes com microalbuminúria e proteinúria por diabetes ou outras causas. Dos ensaios analisados, 24 comparações foram realizadas em diabéticos, 19 em não diabéticos e 6 em grupos mistos. O tempo de seguimento dos estudos variou de 1 a 12 meses. Para cada ensaio foi obtida a razão da excreção protéica urinária entre o grupo de intervenção e o grupo controle, já que as medidas eram diferentes nos diversos ensaios (mg/d ou mg/mmol creatinina). Na comparação IECA x IECA + ARA II, a razão foi de 0,78 (IC 95%: 0,72 – 0,84) para 1 a 4 meses de seguimento, e 0,82 (IC 95%: 0,67 – 1,01) para 5 a 12 meses de seguimento. Os autores concluíram que há evidência que a combinação das duas drogas é mais eficaz, nas doses habituais, do que cada droga isolada, mas que ainda permaneciam incertos o impacto dessa associação sobre a progressão da DRC (DRCT como desfecho) e os riscos de efeitos adversos da combinação das duas drogas.

Um dos ensaios utilizado na meta-análise de Kunz et al⁷⁵ é o de Sengul et al⁷⁶, que avaliou os efeitos a longo prazo do duplo bloqueio dos sistema renina angiotensina aldosterona, usando o IECA Lisinopril e o ARA II Telmisartan sobre a pressão arterial e a excreção de albumina. Trata-se de estudo prospectivo randomizado, com 219 pacientes com diabetes tipo 2, com idade entre 40 e 65 anos, hipertensão arterial (PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 90 mmHg) e microalbuminúria (RAC 30–300 mg/24 h). Os pacientes, após 24 semanas de tratamento com doses diárias de 20 mg de Lisinopril ou

80 mg de Telmisartan, foram randomizados para continuar com o respectivo tratamento em monoterapia, ou com a associação dos dois por mais 28 semanas. Todos os tratamentos reduziram a RAC (Razão albumina / creatinina urinária) e a pressão arterial na semana 52 em comparação com o início do ensaio. O uso combinado de medicamentos se mostrou mais efetivo do que a monoterapia. Os declínios na RAC e na PA foram independentes de quaisquer outros fatores, como gênero, HbA1c, lipídeos, tratamento de diabetes, valores basais, IMC, peso, idade duração da diabetes, tabagismo, creatinina, clearance de creatinina e potássio sérico. Do início do estudo até a semana 52, as reduções percentuais de RAC foram de 36% (Telmisartan), 40,5% (Lisinopril), 52,7% (Telmisartan + Lisinopril) e 53,6% (Lisinopril + Telmisartan).

Esse estudo detectou uma variação da média do RFG de 0,9 ml/min em um intervalo de 52 semanas (364 dias) de acompanhamento, ou seja, uma taxa de declínio do RFG correspondente a 0,9 ml/min/ano. Provavelmente por se tratar de um estudo com tempo de seguimento curto, não foram verificados óbitos no estudo de Sengul et al⁷⁶.

A conclusão do estudo é de que a associação de Lisinopril e Telmisartan possui eficácia superior no controle da pressão arterial do que na monoterapia, mostrando-se como uma nova abordagem potencialmente eficaz para a prevenção da nefropatia em pacientes com diabetes do tipo 2, hipertensão e microalbuminúria⁷⁶.

Efeito da Estatina sobre a DRC

O Anexo 4 descreve a estratégia de busca no MEDLINE utilizada para detecção de estudos que avaliaram os efeitos da estatina sobre a DRC. Após análise dos títulos e resumos referentes às buscas realizadas, restaram quatro estudos que foram vistos com mais detalhe, pois eram mais compatíveis com esta avaliação.

Tonelli et al⁷⁷ desenvolveram estudo com o objetivo de avaliar se a Pravastatina é capaz de reduzir o risco de evento cardiovascular primário ou recorrente em pacientes diabéticos com DRC, utilizando dados de três estudos randomizados comparando a Pravastatina com placebo. De 19.737 pacientes, 4.099 (20,8%) apresentavam DRC, mas não DM; 873 (4,4%) apresentavam DM apenas, e 571 (2,9%) apresentavam ambos diagnósticos. Após um período médio de acompanhamento de 64 meses, a incidência de evento primário foi menor em indivíduos sem DM ou DRC (15,2%), intermediária em pacientes apenas com DRC (18,6%) ou apenas DM (21,3%), e maior em indivíduos com ambos diagnósticos (27,0%). A Pravastatina reduziu o risco de desfecho primário

com intensidade semelhante entre os subgrupos definidos pela presença ou ausência de DRC ou DM. A Pravastatina foi associada com redução significativa de evento primário de 25% em pacientes com DRC e DM e de 24% em pacientes sem nenhuma dessas patologias. No entanto, a redução absoluta do risco de evento primário como resultado do uso da Pravastatina foi maior em pacientes com DM e DRC (6,4%) e menor em indivíduos sem essas doenças (3,5%). Os achados do estudo se limitam a pacientes com DRC em estágios 2 e 3.

A metanálise de Fried et al⁷⁸ incluiu apenas os estudos prospectivos, com desenho adequado para avaliação dos efeitos dos tratamentos (*crossover design* e *parallel design*). O principal desfecho analisado foi a diferença no ritmo de filtração glomerular antes e depois do tratamento realizado. Outro desfecho estudado foi a ocorrência de mudança com relação à excreção de proteinúria ou excreção de albumina na urina. O tempo de seguimento mínimo definido para a inclusão de ensaios clínicos na revisão foi de 3 meses, que de acordo com o protocolo, parece insuficiente para avaliação dos efeitos esperados. Nessa meta-análise, foram incluídos doze ensaios clínicos (total de 384 pacientes) com tempo de seguimento de pelo menos um ano em sete estudos. O valor médio inicial de RFG variava de 97 ± 23 ml/min a 64 ± 30 ml/min no grupo de tratamento e 97 ± 31 ml/min a 57 ± 7 ml/min no grupo controle entre os estudos incluídos na metanálise. A proporção de pacientes com nefropatia diabética na revisão foi de 88%. As estatinas foram os medicamentos utilizados em 10 dos 12 estudos incluídos. O 12 estudos incluídos na revisão eram pequenos, 75% deles envolveram 30 ou menos voluntários e apenas um possuía mais de 100 voluntários. O autor refere que até o momento da realização da revisão, ainda não tinham sido feitos estudos clínicos controlados, grandes, multicêntricos e randomizados para avaliar o efeito das terapias hipolipemiantes em pacientes renais. Os resultados dessa metanálise indicaram que o tratamento com medicamentos hipolipemiantes apresenta um efeito favorável sobre o RFG, contribuindo para a desaceleração de seu declínio. O autor relata que seu estudo pode se tratar da primeira metanálise sobre o assunto publicada até o momento (2001). A redução observada nesta revisão para o RFG com o uso dos hipolipemiantes foi equivalente a 1.9 (0.3 a 3.4) mL/min/ano. Esse estudo⁷⁶ não possibilitou a avaliação do quanto a doença de base associada à DRC ou outras variáveis influenciam na resposta ao tratamento. Também não foi possível combinar os estudos para avaliação do efeito dos hipolipemiantes sobre a excreção de proteinúria, pois nesse caso foi detectada heterogeneidade estatística. A principal limitação dessa revisão está no número de

estudos incluídos e no tamanho das amostras desses estudos, que foram relativamente pequenos.

Em 2006, Sandhu et al⁷⁹ realizaram uma metanálise para determinar o efeito das estatinas sobre o RFG e a proteinúria, com a combinação dos dados de 27 estudos que somaram juntos um total de 39.704 participantes. De uma forma geral, nesta metanálise as estatinas se mostraram favoráveis em ambos os desfechos analisados, tanto redução de proteinúria quanto desaceleração do declínio do RFG. No grupo das estatinas o estudo estimou a partir de 27 estudos que a redução do RFG é cerca de 1,22ml/min/ano mais lenta que no grupo controle (95% IC 0,44 a 2,00). Os autores discutem que apesar de significativo, este achado é relativamente modesto se comparado a outras intervenções, como o caso do controle rigoroso da pressão arterial com o uso de IECA. Quando os subgrupos de doenças foram considerados, o benefício das estatinas não se mostrou significativo nos grupos compostos por pacientes com glomerulonefrite, hipertensão e diabetes (no desfecho de filtração glomerular). No entanto, o efeito das estatinas se mostrou relevante no maior subgrupo, o das doenças cardiovasculares (n=38.311). Esse grupo teve um peso muito importante na medida geral de benefício das estatinas. Na metaregressão realizada neste estudo, verificou-se o benefício advindo das estatinas independente do nível de redução no colesterol. Essa análise também mostrou que o efeito das estatinas sobre a mudança do RFG independente do valor inicial de RFG. Os autores relatam como principal limitação desse estudo, a heterogeneidade entre os estudos (populações, tipo de intervenção com relação à dosagem das estatinas, duração e desfechos que consideraram diferentes formas de mensuração da excreção de proteína e de estimar RFG). Os autores admitem que apesar da modesta redução na perda de função renal observada com o uso de estatinas, os benefícios clínicos relevantes dessa terapia sobre a função renal ainda não estão claros. Considerando as limitações pertinentes aos estudos de síntese, os autores deixam claro que ensaios clínicos adicionais (grandes e randomizados) são necessários para comprovação do efeito das estatinas sobre progressão da DRC⁷⁹.

Um estudo mais recente de Strippoli et al⁸⁰ publicado em 2008, teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança das estatinas sobre desfechos renais e cardiovasculares em todos os estágios da DRC (pré-dialítico, dialítico e após transplante). Nessa metanálise foram selecionados 50 estudos clínicos dentre os quais, 26 correspondentes a populações em estágio pré-dialítico da DRC. Estes 26 ensaios por sua vez, incluíam pacientes com nefropatia e história de doença coronariana, dentre estes: seis estudos com participantes

portadores de nefropatia diabética; dois estudos com participantes portadores de nefropatia hipertensiva ou várias formas de glomerulonefrite; um estudo foi de participantes com doença renal policística. Nenhum dos estudos incluiu pacientes sem doença cardiovascular. Os resultados indicaram que o risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade por DCV é reduzido com o tratamento com estatinas em todos os estágios da DRC abrangidos pelo estudo: pré-diálise, diálise, e pós transplante. Os autores relatam que a magnitude desses benefícios é similar ao alcançado em estudos feitos na população em geral. No entanto, os autores apóiam o uso das estatinas em portadores de DRC que tenham doença coronariana ou cerebrovascular bem estabelecida, ou que tenham alto risco de DCV. Esta metanálise não pôde confirmar o efeito renoprotetor das estatinas nos pacientes em estágio pré-dialítico da DRC, pois a magnitude do efeito deste tratamento sobre a excreção de proteína (24h) foi moderada (redução de 0,73 g/24h, mas sem efeito sobre o clearance de creatinina). Verificou-se redução significativa de 20% no risco de mortalidade por qualquer causa, quando se avaliou o grupo pré-diálise (21 estudos com 18.781 participantes) com RR=0,81; IC 95%: (0,74;0,89). Verificou-se redução significativa de 20% no risco de mortalidade por DCV com o uso das estatinas para os pacientes com DRC no geral, incluindo os estágios pré-diálise, diálise, e transplantados (43 estudos com 23.266 participantes) com RR=0,81 (IC 95%: 0,73;0,90), sem heterogeneidade estatística; No grupo pré-diálise o risco de mortalidade por DCV também foi inferior no grupo estatina: RR=0,80 (IC 95%: 0,70;0,90), resultado correspondente a 4 estudos e um total de 18.085 pacientes. Comparada ao grupo placebo, as estatinas também mostraram redução de 20% no risco de eventos cardiovasculares não fatais entre pacientes com DRC no geral, incluindo os estágios pré-diálise, diálise, e transplantados (8 estudos com 22.863 participantes) com RR=0,78 (IC 95%: 0,73;0,84), sem heterogeneidade estatística. Considerando-se apenas o grupo de dialisados e transplantados, não se verificou redução significativa na mortalidade por DCV.

Tendo em vista as evidências estudadas, verificou-se que a estatina apresenta eficácia apenas sobre a redução da mortalidade por DCV e não possui efeito renoprotetor, tomando-se por base os resultados da revisão de Strippoli et al⁸⁰.

4.3.3 Resumo da análise das evidências sobre os procedimentos selecionados na nefropatia hipertensiva

O processo de seleção e a análise dos ensaios utilizados para estimar a eficácia das tecnologias/procedimentos em pacientes em que a causa da DRC é a hipertensão arterial também seguiram o protocolo elaborado. A pesquisa no MEDLINE foi realizada em abril de 2009. A estratégia de busca dos artigos encontra-se descrita como anexo deste trabalho (Anexo 5). Entre os 13 artigos resultantes da busca, apenas sete avaliavam o impacto de procedimentos de adiamento sobre a progressão da nefrosclerose hipertensiva. Dentre estes, foram selecionados os estudos de Toto et al⁸¹ e Agodoa et al⁸², ambos considerados minimamente compatíveis com o objetivo deste estudo.

O estudo de Toto et al⁸¹, publicado no ano de 1995, foi desenvolvido com o objetivo de avaliar o impacto do controle rigoroso da PA (PD entre 65 e 80 mmHg), quando comparado ao impacto do controle usual da PA (PD 85 a 95 mm Hg). Durante o processo de randomização, além da estratificação por meta de controle pressórico, os pacientes também foram randomizados em dois grupos: Enalapril x placebo. Ao longo do tratamento, outros anti-hipertensivos poderiam ser associados até se atingir a meta de controle pressórico. Na metodologia do estudo não há informações sobre a utilização de estatinas ou ARA II, o que é menos provável em decorrência do ano de publicação deste artigo (1995).

Foram acompanhados 87 pacientes não diabéticos com diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva, hipertensão arterial (PAD \geq 95 mmHg), DRC (RFG \leq 70 mL/min) e excreção protéica $<$ 2 g/dia. O desfecho primário foi a taxa de declínio do RFG. O desfecho secundário foi a combinação de: 1) redução do RFG em 50% do valor inicial (ou duplicação da creatinina sérica inicial); 2) DRCT; ou 3) óbito.

A média do tempo de seguimento foi de $40,5 \pm 1,8$ meses no grupo de controle rigoroso e de $42,2 \pm 2,1$ meses no grupo convencional. A faixa etária variou de 25 a 73 anos. Os resultados do estudo mostraram que a média da PAD durante o período de seguimento foi de 81 mmHg no grupo de controle rigoroso e de 87 mmHg no grupo convencional. A variação no RFG foi de $-0,31 \pm 0,45$ no grupo de controle rigoroso e de $-0,050 \pm 0,50$ mL/min/ano no grupo convencional ($p > 0,25$, IC 95% = -1,60 a 1,08, ou seja, diferença não significativa entre os grupos). Doze pacientes do total de 42 no grupo de controle rigoroso e 7 do total de 35 pacientes no grupo convencional atingiram o desfecho combinado ($p > 0,25$).

Nessa publicação, os autores apresentam apenas os resultados comparativos entre os grupos de controle rigoroso de PA e o grupo convencional, não informando sobre os

dados relativos aos grupos Enalapril e placebo, alegando que o controle pressórico foi semelhante, independente do anti-hipertensivo utilizado. O artigo não descreve, porém, se houve variação na taxa de declínio do RFG, de acordo com o medicamento usado para controle pressórico. Os resultados (médias e intervalos de confiança muito largos para variações no RFG nos dois grupos) não indicam efeito protetor renal do controle pressórico rigoroso.

A outra publicação selecionada, Agodoa et al⁸², apresentou resultados parciais do ensaio clínico *African American Study of Kidney Disease and Hypertension* (AASK), realizado com objetivo de comparar o efeito do Ramipril (IECA), do Amlodipino (bloqueador do canal de cálcio) e do Metoprolol (beta-bloqueador) na progressão da doença renal hipertensiva.

Foram acompanhados 1.094 pacientes americanos com ascendência africana, na faixa etária de 18 a 70 anos e com doença renal hipertensiva (RFG entre 20 e 65 mL/min), que iniciaram o seguimento durante o período de fevereiro de 1995 a setembro de 1998. Os pacientes foram randomizados para duas metas de controle pressórico: usual (PAM entre 102 e 107 mmHg) e baixa (PAM igual ou inferior a 92 mmHg) e para o tratamento com um dos medicamentos do estudo (Ramipril 2,5 a 10 mg/dia), Amlodipino (5 a 10 mg/dia) ou Metoprolol (50 a 200 mg/dia). Se a meta pressórica não fosse atingida com as medicações do estudo, outros anti-hipertensivos poderiam ser associados (dentre eles não estava incluído nenhum da classe ARA II). É importante destacar que os resultados apresentados por Agodoa et al⁸² se referem aos dados obtidos até setembro de 2000, quando o braço Amlodipino foi interrompido por demonstrar menor efeito protetor renal que as outras medicações testadas. No entanto, as comparações entre Ramipril e Metoprolol e entre as duas metas pressóricas deveria continuar até o término programado do estudo. Como os pesquisadores precisavam manter o cegamento para as comparações Ramipril x Metoprolol e meta pressórica usual x baixa, essa publicação comparou a progressão da DRC apenas para os braços Amlodipino e Ramipril, considerando os dois grupos de meta pressórica conjuntamente.

O desfecho primário avaliado foi a variação no RFG na fase aguda (primeiros 3 meses) e na fase crônica (restante do tempo de seguimento), sendo que os autores consideraram que essa última fase seria mais adequada para estimar a progressão da doença renal a longo prazo. O desfecho secundário avaliado foi o tempo decorrido desde a randomização até a ocorrência de qualquer dos eventos: 1) redução no RFG de 50% ou

de 25 mL/min, tomando como referência a média das duas mensurações de RFG realizadas no início do estudo; 2) DRCT ou 3) óbito. Outro desfecho secundário foi a excreção protéica urinária, expressada pela razão proteína urinária/creatinina.

A comparação dos grupos quanto às características demográficas e clínicas basais relacionadas aos principais fatores prognósticos da DRCT, não indicam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento. A média e o desvio padrão de idade foram de 54,2 (10,9) anos no grupo Ramipril e 54,4 (10,7) anos no grupo Amlodipino. A média e o desvio padrão do RFG no início do estudo foram de 46,1 (13,6) mL/min no grupo Ramipril e 46,8 (13,2) mL/min no grupo Amlodipino.

O tempo médio de acompanhamento do RFG foi de 37 meses no grupo Ramipril e 36 meses no grupo Amlodipino. Com relação ao desfecho primário, na fase crônica, o declínio médio e o erro padrão foram de 2,07 (0,21) e 3,22 (0,33) mL/min/ano nos grupos Ramipril e Amlodipino, respectivamente. O declínio médio foi 1,15 mL/min/ano (IC 95% = 0,41 a 1,90) ou 36% mais lento no grupo Ramipril. Em relação aos desfechos secundários, o grupo Ramipril também apresentou melhores resultados na fase crônica: 38% de redução de risco de desfecho clínico (CI 95% = 13 a 56%) e menor proteinúria ($p = 0,001$) em comparação com o grupo Amlodipino. Os autores também analisaram os dados separadamente de pacientes com razão proteína urinária/creatinina $> 0,22$ (correspondente a proteinúria maior que 300 mg/dia). Nesse subgrupo e considerando todo o tempo de seguimento (fase aguda e fase crônica), os pacientes submetidos a tratamento com Ramipril apresentaram declínio no RFG 36% mais lento (2,02 mL/min/ano, com erro padrão de 0,74) e uma redução de 48% no risco de desfecho clínico, quando comparados com os pacientes que fizeram uso de Amlodipino.

Agodoa e al⁸² concluíram que o Ramipril comparado ao Amlodipino desacelera a progressão da doença renal em pacientes com doença renal hipertensiva e proteinúria. De acordo com a conclusão dos autores, o IECA parece demonstrar maior eficácia do que os beta-bloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio na desaceleração do ritmo de perda de filtração glomerular⁸².

Em 2002, Wright et al⁸³ publicaram resultados complementares deste ensaio. A média e o desvio padrão da pressão arterial foi de 128x78 (12/8) mmHG no grupo com meta pressórica baixa e de 141/85 (12/7) mmHg no grupo com meta pressórica usual. A média da taxa de declínio do RFG não diferiu entre os grupos de metas pressóricas (-2,21 mL/min/ano para meta baixa e -1,95 mL/min/ano para meta usual). O grupo com

controle mais rigoroso da PA também não apresentou risco significativamente reduzido de desfecho secundário (redução do risco = 2%; IC 95% = -22% a 21%; p = 0.85). Nenhuma das comparações entre medicamentos mostrou diferença estatisticamente significativa na taxa de declínio do RFG. No entanto, o grupo Ramipril apresentou redução do risco de desfecho secundário em 22% quando em comparação com o Metoprolol (IC 95% = 1% a 38%; p = 0,04) e em 38% (IC 95% = 14% a 56%; p = 0,004) quando em comparação com o Amlodipino. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos Metoprolol e Amlodipino quanto ao risco de desfecho secundário.

4.4 Descrição sumária das alternativas analisadas

Considerando os achados favoráveis, acima, da análise detalhada da evidência relativa à eficácia das tecnologias selecionadas, passamos a uma descrição sumária dos principais procedimentos presentes nas alternativas avaliadas (Quadro 6) e à explicitação dos procedimentos diferenciais das alternativas 2, 3 e 4 (ADRC 2, ADRC 3 e ADRC 4) analisadas na presente ACE, descritas no Quadro 7.

Quadro 6: Descrição preliminar dos principais procedimentos terapêuticos presentes nas alternativas analisadas.

Alternativas	Procedimentos abrangidos
Atenção Tradicional (SUS)	<ul style="list-style-type: none">▪ Controle da pressão arterial com uso de medicamentos anti-hipertensivos - inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA).▪ Controle do DM com uso de medicamentos hipoglicemiantes orais e insulina, conforme indicação.
Programa da UERJ	<ul style="list-style-type: none">▪ Controle rigoroso da pressão arterial com o uso de medicamentos anti-hipertensivos.▪ Controle rigoroso do diabetes e outros distúrbios metabólicos.▪ Orientação nutricional (restrição protéica).▪ Controle da dislipidemia com o uso de medicamentos hipolipemiantes (estatinas).▪ Controle da anemia▪ Abordagem multidisciplinar com presença de nutricionista e psicólogo.
Alternativas de adiamento (2, 3, 4, etc) Obs: O conjunto geral de procedimentos descrito na coluna ao lado sofreu variação de acordo com a especificidade de cada alternativa (2, 3, 4, etc), de acordo com os critérios de seleção de procedimentos, conforme explicitado abaixo.	<ul style="list-style-type: none">▪ Diagnóstico precoce da DRC.▪ Controle rigoroso da pressão arterial com o uso de medicamentos anti-hipertensivos.▪ Controle rigoroso da glicemia e outros distúrbios metabólicos.▪ Orientação nutricional (restrição protéica)▪ Controle da dislipidemia com o uso de medicamentos hipolipemiantes (estatinas).▪ Controle da anemia

Quadro 7: Procedimentos diferenciais nas alternativas 2, 3 e 4

Alternativa	Descrição
Adiamento 2 (ADRC 2)	Controle pressórico com o uso de IECA e controle da dislipidemia com o uso de estatina mas sem o uso de ARA II.
Adiamento 3 (ADRC 3)	Controle pressórico com o uso de IECA e com antagonistas do receptor de angiotensina II (ARA II) mas sem o uso de estatina.
Adiamento 4 (ADRC 4)	Controle pressórico com o uso de IECA + ARA II e controle da dislipidemia com o uso de estatina

O Tratamento Tradicional é aquele oferecido pelo SUS, abrange o controle da pressão arterial com uso de IECA e outros anti-hipertensivos disponibilizados pelo SUS (propranolol, hidroclorotiazida) e o controle da glicemia, com glibenclamida, metformina e insulina NPH. O cuidado dos pacientes é realizado no âmbito da atenção básica, no Hiperdia, de forma que não se constitui como uma proposta completa de intervenções para o manejo da DRC, e sim para o tratamento das condições de hipertensão e diabetes.

O programa de adiamento (ADRC 1) toma por referência o ambulatório de DRC da UERJ e inclui o controle rigoroso da pressão arterial e glicemia, orientação nutricional com restrição protéica, manejo da anemia e equipe multiprofissional composta por psicólogo, nutricionista, nefrologista, etc.

As alternativas ADRC 2, 3 e 4 são hipotéticas e simulam programas de adiamento da DRCT conforme diretrizes da SBN e NKF. Esses cuidados incluem o controle rigoroso da pressão arterial para todos os pacientes portadores de DRC, o controle rigoroso da glicemia em diabéticos, o controle da dislipidemia, a correção da anemia, a interrupção do tabagismo e a orientação nutricional com redução da ingestão protéica.

O ADRC 2 é uma alternativa hipotética que simula um programa de adiamento da DRCT conforme as diretrizes da SBN e NKF, incluindo o uso de estatina. Esse programa abrange o controle rigoroso da pressão arterial e glicemia, orientação nutricional, acompanhamento por equipe multiprofissional e uso de IECA e estatinas, bem como manejo da anemia e outras complicações da DRC. Em termos de efetividade, o ADRC 2 também é um parâmetro de comparação com o programa da UERJ, pois esse

programa possui em seu protocolo de atenção, a utilização da estatina no controle da dislipidemia.

O ADRC 3 simula um programa de adiamento conforme as diretrizes da SBN e NKF, incluindo o uso do ARA II. Esse programa também inclui o controle rigoroso da pressão arterial (IECA e ARA II) e glicemia, orientação nutricional, acompanhamento por equipe multiprofissional, bem como manejo da anemia e outras complicações da DRC.

E por fim, o ADRC 4 simula um programa de adiamento conforme diretrizes da SBN e NKF, incluindo o uso do ARA II e estatinas. Também inclui controle rigoroso da pressão arterial (IECA + ARA II) e glicemia, orientação nutricional, acompanhamento por equipe multiprofissional, controle da dislipidemia com estatinas, manejo da anemia e de outras complicações da DRC.

As alternativas que incluem o uso da estatina ou do ARA II (ADRC 2, 3 e 4) têm por pressupostos, a presença de determinadas situações clínicas nas quais esses medicamentos são indicados. O uso de estatina é recomendado pela KDOQITM para os pacientes diabéticos com DRC nos estágios de 1 a 4 e com LDL-C \geq 100 mg/dL, tendo em vista que o DM é uma condição de risco para o desenvolvimento de complicações macrovasculares⁹. O ARA II é indicado como uma alternativa ao IECA para o controle pressórico, devido principalmente, aos efeitos colaterais deste último, no entanto, não está amplamente disponível na rede básica do SUS. O uso combinado⁹ de IECA e ARA II (ADRC 3 e 4) é recomendado para aqueles pacientes que mesmo com a pressão arterial controlada apresentam altos níveis de macroalbuminúria ou Razão Albumina/Creatina superior a 500 mg/g.

Dessa forma, as alternativas ADRC 2, 3 e 4 são na realidade, cenários hipotéticos pautados na efetividade potencial das tecnologias abrangidas em cada caso, que servem de parâmetro para comparar os benefícios e custos de programas bem estruturados para o adiamento da DRCT com relação às práticas atuais do SUS e também com relação ao programa da UERJ.

Para fins de cálculos de efetividade em todas as alternativas, considerou-se basicamente o efeito das intervenções chaves, que são essencialmente de natureza medicamentosa, para as quais foram identificadas evidências de eficácia com relação aos desfechos definidos. Para todos os medicamentos considerados nesta análise, buscou-se evidências

de eficácia para os principais resultados definidos: impacto sobre a função renal (retardando a progressão da DRC) e diminuição da ocorrência óbitos por DCV.

Com relação à fase final da DRC, não foi objetivo desse estudo avaliar as alternativas de TRS. Dessa forma, a modalidade hemodiálise foi utilizada na análise como referência de TRS para contabilizar custos no período dialítico da doença, pois corresponde a 90% das diálises realizadas no Brasil⁸⁴.

4.5 Análise de decisão

A análise de decisão (AD) é uma abordagem sistemática para a tomada de decisão em condições de incerteza, amplamente utilizada em avaliações econômicas de tecnologias de saúde⁸⁵. Esse método é útil quando a decisão clínica é complexa e uma decisão precisa ser tomada, mesmo quando a informação é incerta, dessa forma, o modelo analítico de decisão é usualmente a base conceitual para a análise da efetividade de opções de decisão⁸⁶ e também para as análises de custo-efetividade. O fluxo de uma árvore de decisão se dá da esquerda para a direita começando-se por uma escolha ou decisão clínica inicial para uma determinada categoria de pacientes. A partir da decisão escolhida, estão definidos desfechos com probabilidades dadas, obtidas a partir de informações presentes na literatura médica. Esse esboço gráfico distribui de forma lógica os componentes do problema, estabelecendo relações de ações e conseqüências⁸⁶. O modelo de análise de decisão pode ser entendido como um modelo teórico com parâmetros estimados empiricamente, geralmente por meio de ensaios clínicos⁸⁷. O estudo em questão não apresenta exatamente opções de decisão, mas alguns recortes de procedimentos correspondentes a diferentes possibilidades de manejo da DRC, incluindo a forma de cuidado adotada atualmente pelo SUS.

Em uma ACE, a avaliação de alternativas para desaceleração da progressão da DRC pode ser trabalhada de várias formas, a partir de diferentes recortes de população dentro dos subgrupos DRC associada a HA e/ou DM. Essas múltiplas abordagens podem ser delimitadas diferindo-se em termos dos seguintes atributos: população abrangida, desfechos analisados, intervenções selecionadas nos diferentes momentos da história natural da DRC e custos envolvidos. Esse trabalho arbitra por uma abordagem de interesse para a saúde pública com vistas à proposição de recomendações para o SUS. As evidências disponíveis na literatura médica são os pressupostos das alternativas analisadas em termos de sua efetividade. No caso de parâmetros para as quais não foram encontradas evidências, os mesmos assumiram alguns pressupostos e/ou valores arbitrados, que posteriormente foram testados por análise de sensibilidade. O recorte do estudo, apresentado a seguir, delimita os elementos considerados na análise de decisão.

Quadro 8: População abrangida e desfechos selecionados para compor a análise de decisão

Elementos da AD	Recorte da AD
Doenças de base relacionadas a DRC	<ul style="list-style-type: none"> • HA e DM (tipo 1 e tipo 2)
Faixa etária	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos acima de 18 anos
Estágio da DRC	<ul style="list-style-type: none"> • A partir de N3 (RFG a partir de 59 ml/min/1,73m²)
Eventos/desfechos de interesse (padrões)	<ul style="list-style-type: none"> • Declínio do ritmo de filtração glomerular • Ocorrência de óbitos
Resultados (efetividade)	<ul style="list-style-type: none"> • Número de anos até a necessidade de HD (até N5) • Expectativa de vida (em anos) • Expectativa de vida ajustada por qualidade (QALYs)

A Figura 13 ilustra o esboço da árvore de decisão da ACE. A partir dos dados de efetividade estimados para cada um dos braços dessa árvore, realizaram-se simulações de coortes de pacientes em condições clínicas especificadas, para posterior avaliação de custos incorridos e benefícios obtidos em cada uma das alternativas. O horizonte de tempo nesta análise foi dividido em ciclos de um ano e o processo de simulação foi realizado até a completa extinção de todos os indivíduos das coortes hipotéticas. Em uma analogia com um estudo prospectivo, é como se os indivíduos das coortes fossem acompanhados até final de suas vidas.

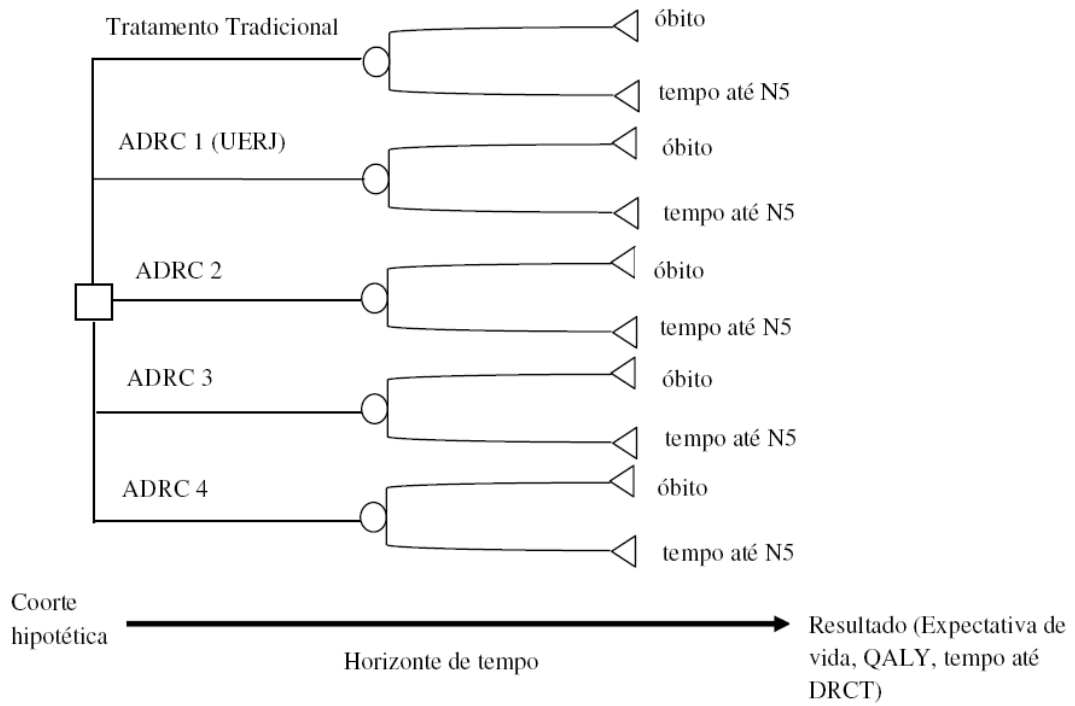


Figura 13: Esquema representativo da análise de decisão de alternativas para o ADRC

4.6 Estimativa da efetividade

Idealmente as avaliações econômicas devem incorporar dados clínicos de efetividade ao invés de eficácia, mas em geral, estes não estão disponíveis, dessa forma, a maior parte dos estudos de natureza econômica estimam a efetividade por meio dos dados de eficácia obtidos em estudos clínicos controlados²². Esse tipo aproximação fornece uma noção da efetividade potencial das intervenções avaliadas.

Dessa forma, nos braços da análise de decisão ADRC 2, 3 e 4, a efetividade potencial foi estimada por meio das evidências sobre a eficácia das intervenções disponíveis na literatura médica. Em cada uma das alternativas foram definidos padrões, ou seja, estimativas para os parâmetros necessários ao modelo de análise de decisão, que foram extraídos de ensaios clínicos selecionados com base em critérios pré-definidos.

Apesar do Tratamento Tradicional (SUS) não ser considerado neste estudo como uma situação hipotética, a ausência de dados na literatura nacional para os parâmetros definidos no modelo de análise fez como que fosse necessário que esta alternativa fosse analisada em termos de sua efetividade potencial. Dessa forma, a estimativa da efetividade do Tratamento Tradicional (SUS) foi obtida com base nos dados da literatura médica, a partir de estudos clínicos que avaliaram a eficácia da utilização de IECA sobre a função renal em pacientes portadores de DRC.

A efetividade do programa UERJ (ADRC 1) foi estimada a partir da análise banco de dados dos pacientes atendidos no ambulatório de DRC do HUPE, utilizando o aplicativo Microsoft Excel[®] para a realização dos cálculos.

A partir dos padrões de efetividade definidos para cada uma das alternativas (ritmo de filtração glomerular e probabilidade de óbito em diferentes fases da doença), realizou-se simulações do modelo de análise para cada uma das alternativas a partir de coortes hipotéticas de pacientes em condições clínicas especificadas. Os resultados em saúde desse modelo foram: expectativa de vida, expectativa de vida ajustada por qualidade (QALY) e número de anos sem necessidade de diálise (anos fora de HD).

Nesta análise, além do risco de óbito devido a DRC, os cálculos de mortalidade incorporaram também a probabilidade de morrer devido à idade. Para tal, utilizou-se a Tábua Completa de Mortalidade do IBGE⁸⁸ do ano de 2003. Os cálculos de efetividade por meio do processo de simulação de coortes hipotéticas foram realizados com o uso de planilhas eletrônicas (Microsoft Excel[®]).

4.6.1 Efetividade do programa de adiamento da progressão da DRC na UERJ

A Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), através do ambulatório de DRC da Disciplina de Nefrologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) iniciou no ano de 1997 um programa de acompanhamento de pacientes renais crônicos com equipe multidisciplinar, adotando procedimentos com eficácia conhecida para retardar a progressão da doença. Os resultados de 301 pacientes acompanhados pelo programa indicaram o controle da perda de FG dentro dos limites preconizados³.

Neste estudo, foram utilizados para análise os dados com o registro do acompanhamento de 298 pacientes renais crônicos admitidos no programa da UERJ entre os anos de 2000 e 2005. Desse total foram considerados 205 registros completos de prontuários que permitiram uma análise em um grupo similar ao definido no escopo da análise de decisão, ou seja, pacientes em estágio pré-terminal da doença (FG entre 15 e 89 mL/min/1,73m²). Não foram considerados aqueles pacientes para os quais não havia dados de clearance ou creatinina inicial e/ou final ou data da última consulta, ou idade (para estimativa do clearance inicial). Também não foram considerados nesta análise os pacientes que apresentaram um tempo de seguimento inferior a um ano no programa.

Para os 205 pacientes avaliados, o tempo de seguimento médio foi de 2,7 anos. A idade média desses pacientes ao ingressar no programa era de 61,5 anos e 53,7% era do sexo masculino. A Figura 14 ilustra a distribuição desses pacientes com relação ao estágio da doença. Com relação à doença de base, 53,2% eram diabéticos e os demais hipertensos. Com relação à evolução desses pacientes, foram contabilizados 28 abandonos (13,7%), 16 óbitos (7,8%) e 23 pacientes iniciaram a hemodiálise (11,2%) no período de acompanhamento.

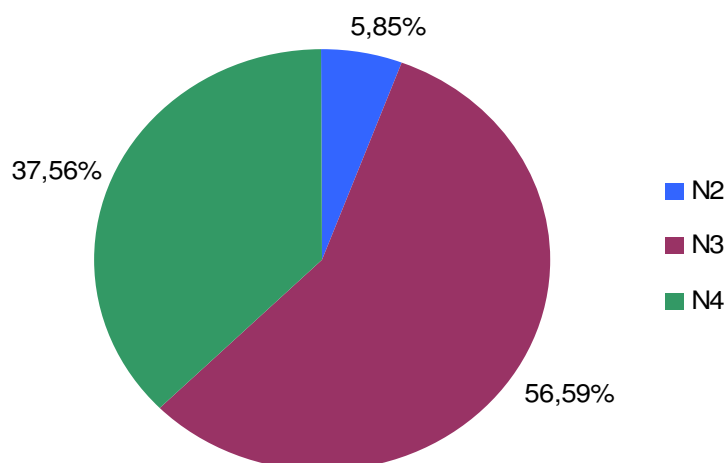


Figura 14: Distribuição dos pacientes do programa da UERJ segundo o estágio inicial da DRC

Tabela 3: Características dos pacientes do Programa de Adiamento da UERJ.

Características	Total N=205	Doença de base	
		Diabetes	Hipertensos
Doença de base	105 (100%)	109 (53,5%)	96(46,5%)
Sexo (M/F)	95/110	51/58	59/37
Idade média inicial (IC 95%)	61,5 (59,8-63,3)	60,20 (57,7-62,7)	63,1 (60,6-65,6)
FG média inicial* (IC 95%)	36,3 (34,4-38,1)	37,5 (35,0-40,1)	34,9 (32,2- 37,5)
Nível inicial (N2/N3/N4)	12/116/77	7/68/34	5/48/43
FG média final* (IC 95%)	31,6 (29,1-34,0)	31,2 (27,7-34,7)	32,0 (28,6-35,4)
Tempo de seguimento	2,7 (2,5-2,9)	2,7 (2,4-2,9)	2,8 (2,5-3,1)
Óbito ⁺	16 (7,8%)	11 (10,1%)	5(5,2%)
HD [§]	23 (11,2%)	17 (15,6%)	06 (6,3%)
DP ^{**}	3 (1,5%)	2 (1,8%)	1 (1,0%)
Abandono ⁺⁺	28 (13,66%)	19 (17,43%)	9 (9,37 %)

* Valores estimados pela UERJ segundo a fórmula do MDRD em mL/min/1,73m².

⁺Frequência óbitos no grupo durante o tempo de seguimento.

[§]Frequência de ocorrência de hemodiálise no próprio grupo durante o tempo de seguimento.

^{**}Frequência de ocorrência de diálise peritoneal no próprio grupo durante o tempo de seguimento.

⁺⁺Frequência de abandonos do programa no próprio grupo durante o tempo de seguimento.

Os valores estimados de perda anual de FG para os 205 pacientes que permaneceram pelo menos um ano aderidos ao programa da UERJ encontram-se descritos na tabela a seguir de acordo com a doença de base da DRC.

Tabela 4: Estimativas para a perda média anual de FG, segundo doença de base

Doença de base/Estágio da DRC (n)	Perda média anual de FG mL/min	IC 95%
Diabetes (109)	3,08	1,82 - 4,34
Hipertensão (96)*	1,26	0,04 - 2,48
Total (205)	2,23	1,34 - 3,12

*Nesses grupos foi observado aumento de FG em alguns casos.

Tabela 5: Estimativa da efetividade do programa do ambulatório de nefrologia da UERJ em pacientes com DRC secundária ao diabetes na fase pré-diálise (N3 e N4).

Parâmetro	Estimativa	Fonte
Taxa anual de declínio de FG	3,08 ml/min/ano	UERJ (DM)
Taxa anual de óbitos	0,0378 óbitos/ano/paciente	UERJ (DM)

Tabela 6: Estimativa da efetividade do programa do ambulatório de nefrologia da UERJ em pacientes com DRC secundária à hipertensão na fase pré-diálise (N3 e N4).

Parâmetro	Estimativa	Fonte
Taxa anual de declínio de FG	1,26 ml/min/ano	UERJ (HA)
Taxa anual de óbitos	0,0187 óbitos/ano/paciente	UERJ (HA)

4.7 Padrões de efetividade utilizados com base na análise de evidências

Tendo em vista a revisão de eficácia dos procedimentos selecionados e as alternativas definidas neste estudo, são apresentados a seguir, os padrões de efetividade adotados em cada caso.

Diante da ausência de dados no âmbito nacional sobre a efetividade do programa Hiperdia com relação à preservação da função renal em pacientes hipertensos e diabéticos portadores de DRC, foi necessário arbitrar valores para alimentar os parâmetros neste braço da análise. Para estimar os parâmetros sobre a evolução de pacientes com DRC, procurou-se identificar ensaios clínicos em que os pacientes recebessem tratamento com IECA sem outras co-intervenções voltadas para o adiamento da DRCT, de forma a se estabelecer uma proximidade com a assistência prestada no Hiperdia. Dessa forma, o padrão adotado para estimar a evolução dos pacientes com DRC no Tratamento Tradicional (SUS) foi o estudo de Lewis et al⁷³. Deste estudo foram extraídas a estimativa da taxa de declínio anual de FG e a probabilidade de óbito para este braço da análise (Tabela 5). Trata-se de um ensaio clínico em que os pacientes foram submetidos a tratamento com Captopril (IECA) para o controle da pressão arterial, situação que se aproxima da assistência prestada no SUS. Lewis et al⁷³ demonstraram o efeito renoprotetor do inibidor da enzima conversora de angiotensina Captopril, além do efeito de controle da pressão arterial na nefropatia diabética.

Apesar dos pacientes deste estudo serem mais jovens do que a média dos pacientes assistidos pelo Hiperdia, pode-se considerar que a adoção desse estudo como padrão para caracterizar a taxa de declínio da filtração glomerular de pacientes com nefropatia diabética no SUS é conservadora, pois faixas etárias mais avançadas apresentariam uma progressão mais rápida da doença¹. Entende-se ainda, que o elevado percentual de pacientes hipertensos no estudo indica uma situação compatível com a condição dos pacientes diabéticos atendidos pelo SUS, isto porque as metas pressóricas neste estudo, não eram tão rigorosas quanto às que são estabelecidas nas diretrizes clínicas (as metas no estudo eram: PS < 140 mmHg e PD < 90 mmHg). A partir dos níveis basais do clearance de creatina dos pacientes avaliados neste ensaio clínico, verifica-se que eles se encontravam entre os estágios N1 e N3 da DRC, contemplando uma das faixas delimitadas na análise (N3).

Tabela 7: Padrões para a efetividade do Tratamento Tradicional (SUS) em pacientes com DRC secundária ao diabetes na fase pré-diálise (N3 e N4).

Parâmetro	Padrão	Fonte
Taxa anual de declínio de FG	8,0 ml/min/ano	Lewis (grupo Captopril) ⁷³
Taxa anual de óbitos	0,014 óbitos/ano/paciente	Lewis (grupo Captopril) ⁷³

Para estimar a evolução de pacientes em um programa de adiamento da DRCT que utiliza procedimentos atualmente aceitos para retardar a progressão da doença (ex. dieta com restrição protéica, equipe multidisciplinar, IECA, controle rigoroso da glicemia, dislipidemia etc) com o uso de IECA e estatina, foram extraídos padrões dos estudos de Barnett et al⁷⁴ e Strippoli⁸⁰ et al.

No estudo de Barnett et al⁷⁴ verificou-se que as metas de controle pressórico e de controle da glicemia eram bem mais rigorosas do que as aplicadas no estudo de Lewis et al⁷³. Apesar de não se detectar outras intervenções voltadas para o adiamento da DRCT neste estudo, considera-se que os resultados encontrados por Barnett et al⁷⁴ se aproximam dos resultados de efetividade esperados para um programa de adiamento que abrange o uso de IECA, devido ao bom controle da PA e da glicemia. Dessa forma, a taxa de declínio do RFG de 2,98 ml/min/ano do grupo Enalapril foi utilizada como padrão para caracterizar a evolução de pacientes no ADRC 2.

Tendo em vista as evidências estudadas, considerou-se que a estatina apresenta efeitos apenas sobre a redução da mortalidade por DCV, tomando-se por base os resultados da revisão de Strippoli et al⁸⁰. O padrão adotado para caracterizar o benefício da estatina é proveniente de uma metanálise recente e que envolve muitos pacientes, cujas características correspondem àquelas previamente definidas na análise de decisão deste estudo. Não se considerou aqui, nenhum benefício extra da estatina sobre a melhora ou preservação da função renal, uma vez que a revisão das evidências não demonstrou este efeito. Portanto, a taxa anual de óbitos apresentada para a coorte hipotética corresponde àquela do estudo de Barnett et al (0,0092 óbitos/ano/paciente) com uma redução de 20% devido ao uso de estatina, aplicável apenas aos estágios pré-dialíticos da DRC.

Tabela 8: Padrões para a efetividade do ADRC 2 em pacientes com DRC secundária ao diabetes na fase pré-diálise (N3 e N4).

Parâmetro	Padrão	Fonte
Taxa anual de declínio de FG	2,98ml/min/ano	Barnett et al (grupo Enalapril) ⁷⁴
Taxa anual de óbitos	0,0073 óbitos/ano/paciente	Barnett et al (grupo Enalapril) ⁷⁴ e Strippoli et al ⁸⁰

Como a meta-análise de Kunz et al⁷⁵ não apresenta estimativa da taxa de declínio do RFG, optou-se pelo estudo de Sengul et al⁷⁶ para a estimativa dos resultados do controle pressórico com o uso de IECA e ARA II sobre a função renal, de forma a caracterizar o ADRC 3, pois esse ensaio também foi realizado com pacientes diabéticos com idade entre 40 e 65 anos. Dessa forma, para estimativa da efetividade do ADRC 3, utilizou-se os resultados de Sengul et al⁷⁶ obtidos no grupo de 49 pacientes que receberam Telmisartan na primeira randomização e Telmisartam + Lisinopril após a segunda randomização. Esse estudo detectou uma variação da média do RFG de 0,9 ml/min em um intervalo de 52 semanas (364 dias) de acompanhamento, ou seja, uma taxa de declínio do RFG correspondente a 0,9 ml/min/ano. Apesar das limitações metodológicas (falta de análise por intenção de tratar e tempo de seguimento curto), as intervenções terapêuticas adotadas nesse ensaio clínico se assemelham às descritas nas alternativas ADRC 3 e ADRC 4. Dentre os ensaios incluídos na metanálise de Kunz et al⁷⁵ ele é o que mais atende os critérios definidos inicialmente. Provavelmente por se tratar de um estudo com tempo de seguimento curto, não foram verificados óbitos no estudo de Sengul et al⁷⁶. Por essa razão, esse parâmetro foi extraído do estudo Barnett et al⁷⁴.

Tabela 9: Padrões para a efetividade do ADRC 3 em pacientes com DRC secundária ao diabetes na fase pré-diálise (N3 e N4).

Parâmetro	Padrão	Fonte
Taxa anual de declínio de FG	0,9 ml/min/ano	Sengul et al (grupo enalapril) ⁷⁶
Taxa anual de óbitos	0,0092 óbitos/ano/paciente	Barnett et al ⁷⁴

No ADRC 4, as fontes utilizadas foram o ensaio clínico de Sengul et al⁷⁶ e a metanálise de Strippoli et al⁸⁰. Novamente a taxa anual de óbitos é diminuída em 20% devido ao efeito da estatina sobre os estágios pré-dialíticos da DRC.

Tabela 10: Estimativa da efetividade do ADRC 4 em pacientes com DRC secundária ao diabetes na fase pré-diálise (N3 e N4).

Parâmetro	Estimativa	Fonte
Taxa anual de declínio de FG	0,9 ml/min/ano	Sengul et al ⁷⁶
Taxa anual de óbitos	0,0073 óbitos/ano/paciente	Barnett et al ⁷⁴ Strippoli et al ⁸⁰

Com relação à nefropatia hipertensiva, diante da não detecção de outros ensaios relevantes sobre o efeito das intervenções avaliadas neste estudo suficientes para caracterizar o Tratamento Tradicional, utilizou-se os dados de Toto et al⁸¹ e Agodoa et al⁸² para estimar a efetividade de um programa de adiamento com controle rigoroso da PA com utilização de IECA, denominado por ADRC 5 (adiamento simplificado). Em razão da limitação desses estudos (Ex. raça no caso de Agodoa et al⁸²), a determinação do ritmo de decréscimo da FG no ADRC 5 foi feita pela média ponderada (por tamanho da amostra) dos valores encontrados nesses dois estudos. Dessa forma, a taxa de declínio do RFG que utilizada para estimativa da evolução dos pacientes da alternativa de adiamento 5 (nefrosclerose hipertensiva) foi de 1,91 mL/min/ano.

Tabela 11: Estimativa da efetividade do ADRC 5 em pacientes com DRC secundária a hipertensão na fase pré-diálise (N3 e N4).

Parâmetro	Estimativa	Fonte
Taxa anual de declínio de FG	1,91 ml/min/ano	Toto et al ⁸¹ e Agodoa et al ⁸²
Taxa anual de óbitos	0,0123 óbitos/ano/ pacientes	Toto et al ⁸¹ e Agodoa et al ⁸²

4.8 Estimativa da efetividade das alternativas analisadas na fase dialítica (N5)

No período dialítico o único desfecho analisado foi a ocorrência de óbitos, isto porque os pacientes da coorte hipotética já atingiram o nível de falência renal. Tendo em vista a condição crítica dos pacientes nesta fase da DRC, pressupôs-se que, após os seis primeiros meses de diálise o padrão de mortalidade seria semelhante entre as alternativas avaliadas, isto porque nesta fase da doença os pacientes não se beneficiariam mais dos tratamentos oferecidos para a melhora da função renal. Por esta razão, o padrão de mortalidade nos seis primeiros meses de HD adotado nas alternativas se difere com relação às suposições sobre os processos de atenção no encaminhamento dos pacientes para início das sessões de hemodiálise em cada caso. Este processo pode ocorrer em caráter eletivo, com o devido preparo do paciente, incluindo a confecção da fístula arteriovenosa, ou em caráter de emergência. Portanto, arbitrou-se nesta ACE que seriam os seis primeiros meses de hemodiálise que fariam diferença em termos de sobrevida dos pacientes, devido ao tipo de encaminhamento realizado.

Para definição dos padrões necessários ao modelo de análise na fase dialítica da DRC realizou-se uma pesquisa bibliográfica para identificar estudos nacionais que avaliassem a mortalidade de pacientes atendidos em programa de hemodiálise. O resumo dos artigos mais importantes encontra-se descritos abaixo.

O estudo de Sesso, Belasco e Ajzen⁸⁹ oferece alguns elementos que ajudam a contextualizar a situação de admissão de pacientes com DRC terminal no sistema público de saúde brasileiro. Trata-se de um estudo prospectivo realizado com 142 pacientes admitidos na unidade de diálise do Hospital São Paulo (UNIFESP) entre outubro de 1992 e junho de 1994. Os principais diagnósticos de doença renal de base foram diabetes (24,2%), hipertensão (22,7%) e glomerulonefrite (9,1%).

Os resultados desse trabalho mostraram que apenas 29% dos pacientes que iniciaram tratamento dialítico para DRCT foram atendidos anteriormente por nefrologista. O diagnóstico da doença renal foi feito há menos de um mês do início da diálise em 41,1% dos casos, sendo que mais da metade dos pacientes não fez seguimento ambulatorial prévio e somente cerca de um quarto deles receberam dieta hipoproteica no período anterior à diálise. De acordo com os autores, esses dados indicam que pacientes com DRCT não receberam atendimento médico adequado no período anterior ao início de programa de diálise, nem tiveram o acompanhamento especializado necessário para iniciar a diálise em condições satisfatórias e bem planejadas. Os autores discutem que o

sistema restrito de atendimento tem feito com que muitos pacientes cheguem, diariamente, a hospitais públicos como é o caso do Hospital São Paulo, em condições de maior risco de vida. Os pacientes renais crônicos são em geral, admitidos em condições bastante descompensadas, fato evidenciado pela elevada frequência de alterações importantes nos exames laboratoriais observados no estudo. Distúrbios hidroeletrólíticos, ácido-básicos, anemia, desnutrição foram comuns nos pacientes estudados. Essas alterações estão diretamente relacionadas a maior morbidade, mortalidade e custos com internação no início do programa de diálise. Muitos destes pacientes tiveram que iniciar diálise em condições não planejadas e de emergência, o que pôde ser constatado pelos exames laboratoriais e pelo tipo de acesso para diálise. O cateter venoso central para hemodiálise foi empregado em mais da metade dos pacientes e em 44% deles um cateter peritoneal foi implantado pela equipe de nefrologia e foi imediatamente utilizado para diálise⁸⁹.

Em outro estudo realizado com pacientes do mesmo hospital⁹⁰, as probabilidades de sobrevida observadas nos primeiros três e nos seis primeiros meses de diálise foram de 85% e 77% respectivamente. Esses dados referem-se a 184 pacientes, excluindo-se neste caso, os pacientes com nefropatia diabética, dentre os quais, 69% em HD. Outro estudo realizado na cidade de Sorocaba⁹¹, no interior de São Paulo, utilizou os dados de 316 pacientes e verificou uma proporção de sobrevida de 74% após os 12 primeiros meses de hemodiálise e de 83,8% na modalidade CAPD. Os principais fatores de risco para óbito foram idade avançada e diabetes mellitus. Em uma coorte de 102 pacientes que iniciaram diálise no Hospital São Paulo entre julho de 1999 e janeiro de 2000 foram observados 22 óbitos⁹².

No estudo de Cunha et al⁹³ foram descritas as características de 14.419 pacientes em hemodiálise no Estado do Rio de Janeiro no período de 1998 a 2002, segundo dados da APAC. Foram analisados neste estudo, o tempo até a primeira realização de transplante e o tempo para óbito. Do total de 14.419 pacientes, 55,3% eram do sexo masculino e 78,8% tinham menos de 65 anos. A diabetes representava a causa da doença renal em 15 % dos casos; e a hipertensão, em 42 %. Outras doenças de base analisadas foram a doença renal (23%), a doença congênita (2%) e outros (18%). Com relação à doença de base causadora da DRC, o estudo observou um percentual de óbitos de 42,7% entre os diabéticos e 29,3% entre os hipertensos. Em relação ao transplante, os resultados mostraram que, no período de 1998 a 2002, apenas 6,3% dos pacientes foram transplantados, 32,4% foram indicados e 6,3% inscritos na lista de espera. O estudo

ainda revelou que a frequência do procedimento do primeiro transplante é menor entre os diabéticos (1,7%) do que entre portadores de outras doenças de base. Ao final do estudo, os autores consideram ser grave a situação dos pacientes com insuficiência renal crônica no Estado do Rio de Janeiro, seja pelo baixo acesso ao transplante renal, seja pelas altas taxas de mortalidade observadas nesse grupo de pacientes.

A estimativa de óbitos no período dialítico no SUS utilizada no presente estudo foi baseada em estudo recente realizado pelo Hospital Sousa Aguiar na cidade do Rio de Janeiro e que teve por objetivo avaliar o perfil e a mortalidade de pacientes hipertensos e diabéticos que iniciaram hemodiálise em caráter de emergência no Serviço de Nefrologia deste hospital⁹⁴. Foram incluídos 97 pacientes, sendo que 49 (50,5%) apresentavam como causa da DRC o DM, e 48 (49,5%) a HA. A mediana de idade era 56 anos e a média 54,7, com a faixa etária variando de 23 a 80 anos. A evolução para o óbito ocorreu em 35,1% dos pacientes, sendo que, do total de óbitos, 23,5% ocorreram até sete dias, 52,9% até 30 dias, 68,5% até 60 e 83,2% até 90 dias. No sub-grupo de diabéticos, a letalidade foi de 44,9% nos primeiros seis meses de hemodiálise, sendo que a metade dos óbitos já havia ocorrido ao final de dois meses de diálise. No subgrupo de hipertensos, a letalidade foi de 20% nos primeiros seis meses de hemodiálise, sendo que da mesma forma que nos diabéticos, a metade dos óbitos já havia ocorrido ao final de dois meses de diálise. Com relação aos pacientes que não evoluíram para óbito no serviço de emergência, o tempo até a transferência para as clínicas satélites variou de 26 a 346 dias. Dentre os 63 pacientes transferidos, 61,9% realizaram FAV antes da transferência e 28,6% não realizaram, sendo que para 9,5% dos casos não havia informação.

A utilização dessa referência se justifica pelo fato de que se trata de um dado recente que reflete as condições do sistema públicas relatadas também em outros estudos, em que os pacientes não são acompanhados em serviços especializados, chegando à fase dialítica sem o devido preparo multidisciplinar e sem fístula artério-venosa instituída. Presume-se nesse caso, que a porta de entrada para a hemodiálise no SUS ocorre na maioria das vezes em caráter de emergência, sem o devido encaminhamento prévio, conforme afirmaram Sesso, Belasco e Ajzen⁸⁹. Além disso, a informação dos demais estudos não permitiu a obtenção da probabilidade de óbito nos seis primeiros meses de diálise, período considerado crítico nesta fase da DRC em nosso modelo de análise.

O padrão de sobrevivência no período dialítico que foi utilizado para caracterizar o ADRC da UERJ e das demais alternativas foi obtido a partir dos resultados de Bradbury et al⁹⁵. Trata-se de estudo retrospectivo que analisou dados do *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* entre os anos de 1996 e 2004 para identificar quais os fatores preditores de morte em pacientes nefropatas no primeiro ano de hemodiálise. Nesse estudo, dos 1.989 pacientes diabéticos que iniciaram diálise, 151 (7,6%) evoluíram para óbito antes de 120 dias, 204 (10,3%) morreram no período de 121 a 365 dias, e 1.634 (82,1%) sobreviveram ao final de um ano⁹⁵. Dessa forma, estima-se que a proporção de pacientes que evoluíram para óbito em 180 dias é de aproximadamente 10,15%. O pressuposto neste caso é de que o encaminhamento para a diálise é realizado com o devido preparo do paciente, e não em caráter de emergência, tendo em vista o fato de se tratar de um processo de atenção realizado em ambulatório especializado em nefrologia. Portanto, o esperado é que a sobrevivência em diálise seja maior do que a verificada no Tratamento Tradicional devido ao melhor controle e preparo dos pacientes.

Tabela 12: Padrões definidos para a probabilidade de óbito nos seis primeiros meses de diálise em pacientes com DRC secundária ao diabetes

Alternativa	Estimativa (p)	Fonte
Tratamento Tradicional (SUS)	0,45	Leimann, Krauss, Bregman e Lessi ⁹⁴
ADRC 1 (UERJ)		
ADRC 2	0,1015	Bradbury et al ⁹⁵
ADRC 3		
ADRC 4		

Após os seis primeiros meses de diálise a taxa de mortalidade anual foi considerada constante em todas as alternativas e o padrão utilizado para representar o contexto nacional foi a taxa de mortalidade de 19,8% ao ano, obtida por Sesso, Anção e Madeira⁹⁶.

No caso da nefrosclerose hipertensiva, para os quais aplicam-se somente as alternativas ADRC 1 e 5 (adiamento simplificado), utilizou-se o padrão de Bradbury et al⁹⁵ para

caracterizar a mortalidade nos seis primeiros meses de hemodiálise e Sesso, Anção e Madeira⁹⁶ para o restante do período.

4.9 Estimativa dos custos

A perspectiva de análise adotada neste estudo é a do pagador, no caso, o Sistema Único de Saúde, considerando prioritariamente os custos diretos^b. Os custos diretos englobam os valores de bens e serviços e de outros recursos que são consumidos para a provisão de uma intervenção em saúde. Eles podem ser facilmente estimados monetariamente e incluem: exames laboratoriais, medicamentos, consultas médicas ou de outros profissionais de saúde, instalações hospitalares, etc. Os preços utilizados na ACE devem refletir os preços que prevalecem no local onde a intervenção será implementada⁹⁷, dessa forma, o levantamento de custos foi feito com base nos valores comercializados no mercado brasileiro e de acordo com a tabela de procedimentos do Sistema Único de Saúde. Nesta análise, foram considerados exclusivamente os custos de natureza operacional, pressupondo que não existe necessidade de investimento em infra-estrutura e equipamentos (custos transacionais).

O levantamento de custos é um processo que deve ser realizado em três passos: identificação, mensuração e valoração dos recursos pertinentes⁹⁷. As etapas de identificação e mensuração dos recursos presentes em cada uma das alternativas foram realizadas em um estudo anterior^c, que estabeleceu modelos preliminares de uso de recursos referentes ao programa da UERJ e ao tratamento clínico tradicional oferecido pelo SUS⁹⁸. A etapa de valoração foi refeita neste estudo, com a atualização dos valores monetários previstos anteriormente. Primeiramente, procurou-se estimar os custos unitários de cada recurso, em seguida, foi determinado o consumo anual de recursos por paciente, e por último, o custo total por paciente em cada ano de tratamento. As macrocategorias de recursos/custos incluídos neste estudo foram: consultas médicas, orientação de outros profissionais de saúde, exames laboratoriais, medicamentos, internações hospitalares e procedimentos de terapia renal substitutiva (hemodiálise).

1) _____

^b Em estudos de ACE é convencional a utilização dos custos diretos para expressar o numerador da razão de custo-efetividade⁹⁰. Os custos e benefícios indiretos são atributos normalmente considerados nas análises econômicas que adotam a perspectiva da sociedade²².

^c Trata-se do estudo⁹⁸ intitulado “Análise Preliminar de Custo-Efetividade do Adiamento da Falência Renal” apresentado ao Departamento de Atenção Especializada da SAS/MS em julho de 2006.

Para a categoria medicamentos, o preço médio unitário estimado neste estudo, equivale à média de preço fabricante (PF) das formulações com denominações genéricas e àquelas produzidas por laboratórios oficiais disponíveis no mercado brasileiro segundo a Lista de Preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da Anvisa⁹⁹, atualizada em 10 de março de 2009. O preço fabricante é o teto de preço pelo qual um laboratório farmacêutico ou distribuidor pode comercializar no mercado brasileiro um medicamento que produz. Este difere do conceito de preço máximo ao consumidor (PMC) que é aquele praticado no comércio varejista, ou seja, farmácias e drogarias⁹⁹. O custo anual por pacientes com medicamentos foi estimado a partir dos preços unitários multiplicados pelas doses diárias necessárias para um ano de tratamento.

Os custos com procedimentos de exames laboratoriais e diálise, foram estipulados de acordo com a tabela de procedimentos do SUS¹⁰⁰. As consultas foram valoradas de acordo com a produção ambulatorial do SUS¹⁰¹. Já custos com internação, foram estimados a partir do SIH-SUS, considerando os custos médios por internação realizada no SUS para o tratamento de doenças cardiovasculares¹⁰².

O quadro a seguir ilustra as macrocategorias de recursos e custos incluídos nesta análise e respectivas fontes.

Quadro 9: Macrocategorias de custos/recursos incluídos na análise de custo-efetividade

Macrocategorias	Fonte
Consultas médicas ou de outros profissionais	Produção Ambulatorial do SUS ¹⁰¹
Exames laboratoriais	Tabela de procedimentos do SUS ¹⁰⁰
Medicamentos	Lista de Preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da Anvisa ⁹⁹
Internações hospitalares	Produção Hospitalar do SUS ¹⁰²
Procedimentos de TRS (hemodiálise)	Tabela de procedimentos do SUS ¹⁰⁰

4.9.1 Custos da Atenção Tradicional SUS

O modelo de custos adotado neste estudo pressupõe que os pacientes com DRC secundária à hipertensão ou diabetes nos estágios pré-dialíticos são assistidos pelo SUS no âmbito do Programa Hiperdia.

A estimativa do consumo de recursos para as macro-categorias consultas e exames laboratoriais no SUS foi baseada no modelo de Krauss, Sayde Bregman⁹⁸. A identificação dos medicamentos utilizados no processo de atenção no SUS foi obtida a partir da lista de medicamentos disponibilizados às unidades básicas de saúde no programa Hiperdia para o tratamento da hipertensão e do diabetes (Quadro 4). O consumo anual por paciente foi determinado tomando-se por base o relatório de medicamentos prescritos no ano de 2007 de acordo com o sistema Hiperdia⁴⁶.

Para o controle da pressão arterial, o tratamento preconizado no SUS para pacientes com hipertensão em estágio 2 ($PAS \geq 160$ mmHg/ $PAD \geq 100$ mmHg) é composto pela associação de dois ou mais medicamentos de classes distintas em baixas doses¹⁰³. Este estudo arbitrou pela utilização da associação dos fármacos isolados Captopril (IECA), Hidroclotiazida (diurético tiazídico) e Propranolol (bloqueador beta adrenérgico) como um tratamento padrão no SUS e amplamente difundido, pois estes são os antihipertensivos prescritos no Hiperdia (Figura 9). As formas de apresentação também são aquelas disponibilizadas pelo SUS: Captopril comprimidos de 25 mg, Hidroclotiazida comprimidos de 25 mg e Propranolol comprimidos de 40 mg.

Na prática, as doses diárias de medicamentos são individualizadas de acordo com a prescrição médica. Tendo em vista a impossibilidade de abranger todas as combinações de posologia para o tratamento, arbitrou-se pela dose média diária prescrita no SUS, observada no ano de 2007 (2,2 comprimidos de captopril (55 mg), 1 comprimido de Hidroclotiazida (25 mg) e 1,8 comprimido de Propranolol (72 mg). Do ponto de vista clínico, trata-se de uma posologia intermediária dentre as preconizadas na atenção básica do SUS¹⁰³. Segundo o modelo preliminar de custos de Krauss, Sayde e Bregman, o consumo de antihipertensivos por pacientes diabéticos corresponde à metade do consumo dos pacientes hipertensos⁹⁸. Esta premissa foi adotada em todas as alternativas analisadas.

De acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde para o cuidado do diabetes, a monoterapia com metformina não é suficiente para alcançar controle glicêmico em

proporção significativa dos pacientes, sendo necessário adicionar uma sulforniluréia ou insulina noturna¹⁰⁴. Dessa forma, o tratamento padrão no SUS para diabetes inclui o uso associado de Glibenclamida e Metformina, ambos disponibilizados pelo Hiperdia. No entanto, pacientes com DRC não podem utilizar esses hipoglicemiantes orais já que esses medicamentos têm metabolização renal, com risco de acumulação do medicamento no sangue, resultando em hipoglicemia. Nesses casos, o controle glicêmico é realizado com Insulina NPH, cuja dose média arbitrada foi de um frasco ao mês.

As consultas médicas ou de outros profissionais de nível superior no âmbito da atenção básica não são valoradas na Tabela de Procedimentos do SUS¹⁰⁰. Isto porque esses procedimentos são custeados pelo Piso de Atenção Básica (PAB), que consiste em um montante de recursos financeiros destinado ao custeio de procedimentos e ações de assistência básica, de responsabilidade tipicamente municipal. O PAB¹⁰⁵ é definido pela multiplicação de um valor per capita nacional pela população de cada município e transferido regular e automaticamente ao fundo de saúde ou conta especial dos municípios e, transitoriamente, ao fundo estadual, conforme condições estipuladas na NOB-SUS 01/96. Dessa forma, para estipular um valor de preço às consultas por profissional médico no Hiperdia, utilizou-se o valor médio de consulta segundo a produção ambulatorial do SUS¹⁰¹ na média complexidade no ano de 2008, referente ao grupo de procedimentos 030101 “Consultas médicas ou de outros profissionais de nível superior”. Os exames laboratoriais foram valorados de acordo com a Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS¹⁰⁰. O exame “lipidograma completo” que consta no modelo preliminar de custos⁹⁸ não existe como procedimento no SUS, dessa forma, reuniu-se o conjunto de exames correspondentes existentes.

O consumo de recursos na fase dialítica da DRC no SUS é similar ao período pré-dialítico acrescido dos procedimentos de colocação de cateter para hemodiálise, da própria hemodiálise e do manejo da anemia. O modelo preliminar de custos⁹⁸ considera ainda, os custos com hospitalização e que probabilidade de internação no SUS nesta fase da DRC é igual a 250 em cada grupo de 1.000 pacientes (25%). O custo estimado para a categoria internação hospitalar foi obtido a partir do valor médio de internação no ano de 2008 no SUS para o tratamento de doenças cardiovasculares¹⁰². O custo estimado para a categoria “Hemodiálise” foi baseado no preço do procedimento de

número 03.05.01.006-9, denominado “Hemodiálise I (máximo 3 sessões por semana)¹⁰⁰”.

Tabela 13: Frequência de consultas médicas por paciente com DRC no Tratamento Tradicional (SUS) segundo doença de base

Doença de base	Consulta Médica
Hipertensão	4
Diabetes	6

Tabela 14: Frequência de exames laboratoriais por paciente com DRC no Tratamento Tradicional (SUS) segundo doença de base

Doença de base	Tipo de exame	Frequência
Hipertensão	Hemograma completo	2
	glicose	2
	creatinina	2
	K+	2
	lipidograma completo	2
	EAS	2
	ECG	2
Diabetes	Hemoglobina glicosilada	6
	Hemograma completo	2
	glicose	2
	creatinina	2
	K+	2
	lipidograma completo	2
	EAS	2
	ECG	2

Quadro 10: Medicamentos utilizados pelos pacientes com DRC no Tratamento Tradicional (SUS)

Tipo de Medicamento
Captopril (25 mg)
Hidroclorotiazida (25 mg)
Propranolol (40 mg)
Insulina NPH - 100 UI/ml (frasco-

ampola de 10ml)

Sulfato ferroso venoso/somente para N5

Eritropoetina/somente para N5

4.9.2 Custos do ADRC UERJ

Segundo o modelo preliminar de custos adotado neste estudo⁹⁸, o consumo de recursos no Programa da UERJ varia de acordo com o estágio da doença. Os custos com consultas e exames laboratoriais no ADRC UERJ foram estimados tomando-se por base a Tabela de Procedimentos do SUS¹⁰⁰. Os custos estimados para a categoria de medicamentos foram baseados na lista da CMED, conforme descrito anteriormente⁹⁹.

No modelo de uso de recursos da UERJ, a lista de medicamentos prescritos difere da lista do Programa Hipertensão⁹⁸. O Programa da UERJ trabalha com quatro classes de anti-hipertensivos: IECA (Enalapril), antagonista de cálcio (Nifedipina), beta-bloqueador (Atenolol) e diurético (Furosemida). O ADRC UERJ também prescreve a Sinvastatina, que apesar de ser o fármaco de referência para o tratamento da dislipidemia no SUS, não é utilizado em larga escala, pois é considerado um medicamento de alto custo⁵⁸. Ainda no estágio N4 inicia-se o tratamento com sulfato ferroso venoso para a reposição de ferro (FG a partir de 20 mL/min/1,73m²).

Na fase dialítica da DRC na UERJ o consumo de recursos difere do período pré-dialítico⁹¹. De uma forma geral, o número de consultas é maior, inclui-se os procedimentos de hemodiálise, a colocação de cateter para hemodiálise e a confecção de fístula arteriovenosa. O consumo de medicamentos é modificado pela inclusão de Eritropoetina (4.000 U.I.). O modelo considera ainda, que a probabilidade de internação nesta fase da DRC é igual a 100 em cada grupo de 1.000 pacientes (10%). O custo estimado para a categoria internação hospitalar foi o mesmo do Tratamento Tradicional, ou seja, obtido a partir do valor médio de internação no ano de 2008 no SUS para o tratamento de doenças cardiovasculares.

Tabela 15: Frequência de consultas médicas e de outros profissionais por paciente com DRC no ADRC UERJ segundo estágio da doença.

Estágio da DRC	médico	nutricionista	enfermeiro	psicóloga	Total
N3 = FG>35<60	6	5	6	0	17
N4=FG>15<35	4	3	4	0	11
N5= FG <15 (6 meses)	6	0	6	6	18

Tabela 16: Frequência de exames laboratoriais por paciente com DRC no ADRC UERJ segundo estágio da doença.

Tipo de exame	Frequência anual	
	Iniciado no N3	Iniciado no N4
Hemograma Completo	4	6
USG do Aparelho Urinário	1	1
Hemoglobina Glicosilada	4	6
Lipidograma Completo (lipídios totais, colesterol e Triglicer.)	4	6
Glicose	4	6
K+	4	6
Ca++	4	6
Creatinina	4	6
Ph+	4	6
Cl-	4	6
Ácido Úrico	4	6
Na+	4	6
PTN total	4	6
Uréia	4	6
EAS	4	6
Pesquisa de Albumina	4	6
Proteinúria de 24 horas	1	1

Quadro 11: Medicamentos utilizados pelos pacientes com DRC no ADRC UERJ

Tipo de Medicamento
Enalapril (20mg)
Nifedipina(20mg)
Atenolol (50 mg)

Furosemida (40 mg)
Sinvastatina (10mg)
Insulina NPH - 100 UI/ml (frasco-
ampola de 10ml) para DM
Sulfato ferroso venoso(2 ampolas/mês)
Eritropoetina (4.000 U.I.
inj.2xp/mês)/somente para N5

4.9.3 Custos nas demais alternativas

As alternativas ADRC 2, ADRC 3 e ADRC 4 possuem custos equivalentes aos custos do ADRC 1 (UERJ) em termos de consultas, exames laboratoriais, hemodiálise e hospitalizações. Isto porque, o padrão de utilização de recursos da UERJ foi considerado como referência para um programa de adiamento da DRC com abordagem multidisciplinar no contexto nacional.

Nessas alternativas o padrão de utilização de medicamentos procurou contemplar todas as intervenções necessárias em um programa de adiamento de acordo com as diretrizes da SBN e da NKF. Esses cuidados incluem o controle rigoroso da pressão arterial com a utilização de inibidor de ECA ou ARA II, usualmente em combinação com diurético. A meta da pressão arterial em diabéticos com DRC estágios 1 a 4 e em pacientes não diabéticos com DRC deve ser < 130/80 mmHg. Além disso, preconiza-se o controle rigoroso da glicemia. A meta de glicohemoglobina A1c para pacientes diabéticos deve ser < 7,0% independente da presença ou não de DRC. A orientação nutricional também é fundamental com a restrição de ingestão de proteínas, pois de acordo com as diretrizes clínicas, para pacientes diabéticos com DRC (estágios 1 a 4) recomenda-se limitar a ingestão protéica em 0,8 gramas de proteína/kg/dia. Outro procedimento preconizado nessas diretrizes é o tratamento da dislipidemia com o uso de estatina em pacientes com ou sem diabetes, DRC estágios 1-4 e LDL \geq 100 mg/dl. O tratamento da anemia também é um procedimento importante para melhoria da qualidade de vida dos pacientes, incluindo em princípio, a reposição com ferro, e nos casos de anemia persistente, a utilização de eritropoetina.

O ARA II (presente nas alternativas ADRC 3 e 4) utilizado como referência foi o indicado na Relação de Medicamentos Essenciais⁷⁰ (RENAME 2008). A posologia utilizada como parâmetro foi de 50 mg diárias, tendo em vista que nas alternativas ADRC 3 e ADRC 4 existe a associação com IECA. O custo da Sinvastatina no ADRC 2

e ADRC 4 só foi considerado nas fases pré-diálise, ou seja, na fase da doença em que as evidências demonstraram que seu uso reduz a incidência de óbitos. Para o controle da glicemia estipulou-se o uso de insulina, tendo em vista o fato dos hipoglicemiantes orais não serem indicados para portadores de DRC. A terapia de reposição de ferro com sulfato ferroso venoso e o uso de eritropoetina foram inseridos no modelo de custos ainda em N4 (RFG a partir de 20 mL/min/1,73m²), conforme indicação das diretrizes clínicas⁶⁹.

Quadro 12: Relação de medicamentos das alternativas de adiamento da DRCT

Alternativa	Tipo de Medicamento
ADRC 2	Enalapril (20mg); Nifedipina(20mg); Atenolol (50 mg); Furosemida (40 mg); Sinvastatina (10mg); Sulfato ferroso venoso; Eritropoetina. Insulina NPH (apenas na nefropatia diabética)
ADRC 3	Enalapril (20mg); Nifedipina(20mg); Atenolol (50 mg); Furosemida (40 mg); Losartan (50mg); Sulfato ferroso venoso; Eritropoetina. Insulina NPH (apenas na nefropatia diabética)
ADRC 4	Enalapril (20mg); Nifedipina(20mg); Atenolol (50 mg); Furosemida (40 mg); Losartan (50mg); Sinvastatina (10mg); Sulfato ferroso venoso; Eritropoetina. Insulina NPH (apenas na nefropatia diabética)

Quadro 13: Resumo das referências adotadas para caracterizar o consumo de recursos e os custos das alternativas avaliadas.

Alternativa	Referência sobre o Consumo de recursos e custos
Tratamento Tradicional (SUS)	Modelo preliminar de custos para o SUS ⁹¹ Utilização de medicamentos no Hiperdia ⁴⁴
ADRC UERJ	Modelo preliminar de custos para a UERJ ⁹¹
ADRC 2	Modelo preliminar de custos para a UERJ ⁹¹ Diretrizes Clínicas da SBN e NKF ^{3,9}
ADRC 3	Modelo preliminar de custos para a UERJ ⁹¹ acrescido de ARA II e exclusão da Sinvastatina Diretrizes Clínicas da SBN e NKF ^{3,9}
ADRC 4	Modelo preliminar de custos para a UERJ ⁹¹ acrescido de ARA II. Diretrizes Clínicas da SBN e NKF ^{3,9}

4.10 Modelo de simulação de coortes

Os conhecimentos obtidos a partir do estudo sobre a História Natural da DRC foram utilizados para determinar um modelo simplificado de evolução da DRC, construído de forma didática para servir de base para a realização da simulação de coortes de pacientes e determinação de custos e benefícios em cada alternativa.

O modelo está estruturado em cinco estados, representando a progressão da DRC desde o estágio N3 até o desfecho óbito. Os estágios da DRC abrangidos por este modelo correspondem ao recorte adotado neste estudo para a análise de custo-efetividade.

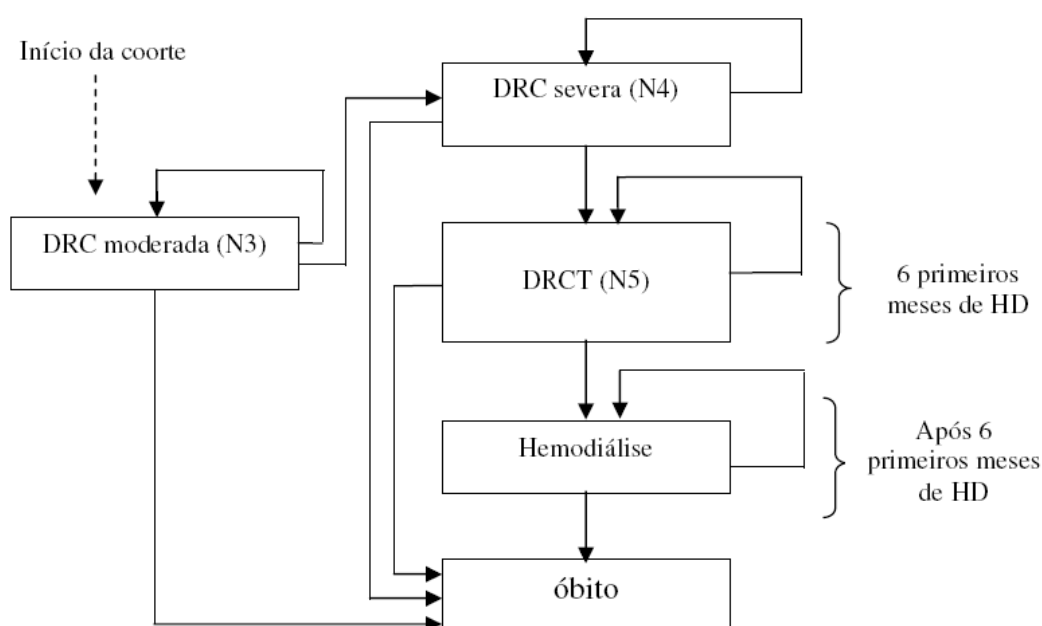


Figura 15: Modelo de progressão da DRC correspondente ao recorte dado na análise de custo-efetividade.

O modelo de análise da DRC adotado neste estudo se inicia no estágio 3 da DRC (RFG a partir de $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$), passa pelo estágio 4 (RFG entre $15 \text{ a } 29 \text{ ml/min/1,73m}^2$), em seguida passa para o estágio 5 (DCRT). Conforme descrito anteriormente, foi feita uma distinção entre dois períodos da DRCT para marcar diferenças principalmente com relação à probabilidade de óbito entre os seis primeiros meses de hemodiálise e o restante da vida dos pacientes. Neste caso, o DRCT (N5) se refere aos seis primeiros meses de diálise, entendida como uma fase mais crítica do período terminal da doença,

quando se inicia a hemodiálise. O estágio de hemodiálise se refere a uma fase em que o paciente já está no programa de uma forma mais estabilizada.

A partir dessa estrutura, foram realizadas simulações de coortes de pacientes em condições clínicas especificadas para avaliação de custos e benefícios ao longo da vida destes pacientes. Para alimentação deste modelo, foram utilizados os padrões de óbito nas diferentes fases da doença em cada uma das alternativas de manejo da DRC, determinados no estudo de efetividade. A evolução entre os estágios da DRC foi determinada a partir do ritmo de filtração glomerular adotado como padrão em cada caso. Considerou-se que os pacientes iniciam a hemodiálise com RGF a partir de $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

A análise dos estudos clínicos e meta-análises indicou algumas limitações quanto à obtenção das informações necessárias para a alimentação do modelo de análise de decisão com os recortes definidos neste estudo. Nem todas as condições especificadas no protocolo de análise inicial foram abrangidas pelos estudos selecionados como padrões para as alternativas estudadas. Por exemplo, não foi possível obter dados de eficácia dos medicamentos selecionados em pacientes com HA para todas as alternativas. Isso provavelmente se deve ao fato de que grande parte dos pacientes com DRC evolui com hipertensão arterial secundária à doença renal, o que dificulta a distinção desse grupo dos pacientes com HA primária.

Considerando os padrões definidos para caracterizar as alternativas em análise, arbitrou-se as seguintes condições clínicas para a simulação de coortes no modelo de simulação (Figura 14): pacientes com diagnóstico de DRC no estágio 3 (RGF a partir de $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) e com idade média de 55 anos, que corresponde à idade mediana dos pacientes cadastrados no Hiperdia.

A partir dos padrões de efetividade estimados para cada um dos braços dessa árvore, realizaram-se simulações de coortes de 1.000 pacientes, para posterior avaliação de custos incorridos e benefícios obtidos em cada uma das alternativas. O processo de simulação foi realizado para diversos ciclos de tempo com duração de um ano até a completa extinção de todos os indivíduos das coortes hipotéticas. Em seguida foi dimensionada a efetividade (expectativa de vida, QALY) em cada uma das alternativas e o custo médio estimado por paciente ao longo da vida.

Neste modelo, além do risco de óbito devido a DRC, os cálculos de mortalidade incorporaram também a probabilidade de morrer devido à idade. Para tal, utilizou-se a Tábua Completa de Mortalidade do IBGE do ano de 2003⁷². Os cálculos de efetividade por meio do processo de simulação de coortes hipotéticas foram realizados com o uso de planilhas eletrônicas (Microsoft Excel[®]).

As formas de cálculo da efetividade realizadas neste estudo são apresentadas a seguir:

Expectativa de vida:

A medida de expectativa de vida traduz a longevidade proporcionada em cada uma das alternativas, ela incorpora o risco de óbito nos diferentes estágios da DRC em cada caso.

$$e = \sum_{i=1}^n P(\acute{o}bito)_i (t_i - 0,5)$$

Onde,

- $P(\acute{o}bito)_i$ é a proporção de óbitos no período i (ou ano i), considerando a probabilidade de óbito pela doença e a probabilidade de óbito por idade.
- $P(\acute{o}bito)_i = \frac{\text{óbitos por DRC} + \text{óbitos por idade}}{1.000}$
- t_i : número de anos decorridos até o período i .
- $i = 1, \dots, n$: Indica o período ou ciclo de análise e n é o ciclo em que a coorte se extingue, ou seja, $P(\acute{o}bito)_n = 1$.

O desconto de 0,5 anos utilizado em cada ciclo corresponde a uma correção utilizada comumente neste tipo de simulação. Ela indica que ao invés de se considerar que os pacientes morrem ao início ou ao término do período, isto ocorreria em média, no meio do período. Portanto, um conjunto de pacientes que tenham vivido, por exemplo, até o décimo período, teriam vivido em média 9,5 anos.

Expectativa de vida ajustada por qualidade:

Os resultados de efetividade das alternativas avaliadas neste estudo também foram abordados em termos de utilidade, ou seja, considerando a qualidade de vida resultante dos anos de vida adicionados pelas intervenções para o adiamento da progressão da

DRC. O QALY é uma medida de qualidade de vida que varia numa escala que vai 0 a 1 na qual o extremo inferior significa morte e o extremo superior indica perfeito estado de saúde. Quando os valores em QALY são multiplicados pelo tempo de duração em anos de um grupo de indivíduos em um determinado estado de saúde, o resultado significa a expectativa de vida ajustada por qualidade (cuja unidade métrica é anos de vida ajustados por qualidade)¹⁰⁶. Portanto, com relação ao desfecho expectativa de vida, o ajuste por qualidade proporciona uma medida de efetividade que abrange simultaneamente o tempo até a necessidade de diálise (N5) e a frequência de óbitos em uma coorte de indivíduos. Considerando a ausência de uma métrica que defina a preferência por estados de saúde da sociedade brasileira, os valores de utilidade foram obtidos em estudos internacionais publicados que abrangem as mesmas condições clínicas definidas na análise de decisão^{106,107}. À condição DM foi atribuído QALY de 0,88 e à condição correspondente ao estágio final da DRC foi atribuído QALY igual a 0,61. A condição de hipertensão aplicou-se QALY igual a 1. Apesar desses pesos por estado de saúde não serem diretamente aplicáveis à população brasileira, eles ajudam a ilustrar a perda em termos de qualidade de vida no tempo de vida restante dos pacientes com DRC nas simulações realizadas neste estudo. Apresenta-se logo abaixo, a fórmula que descreve os cálculos realizados para a obtenção da expectativa de vida ajustada por qualidade.

$$e_{QALY} = \sum_{i=1}^n P(\acute{o}bito)_i (t_i - 0,5) (QALY)_i$$

Onde,

- $P(\acute{o}bito)_i$: é a proporção de óbitos no período i , considerando a probabilidade de óbito pela doença e a probabilidade de óbito por idade.
- $P(\acute{o}bito)_i = \frac{\acute{o}bitos \text{ por DRC} + \acute{o}bitos \text{ por idade}}{1.000}$
- t_i : número de anos decorridos até o período i .
- $i = 1, \dots, n$: Indica o período ou ciclo de análise e n é o ciclo em que a coorte se extingue, ou seja, $P(\acute{o}bito)_n = 1$.
- $(QALY)_i$: Peso da qualidade de vida atribuído ao período i .

Estimativa de custo médio por paciente:

Para a estimativa de custo-efetividade, foi feito o cálculo dos custos totais em cada uma das alternativas de intervenção em cada um dos estágios da doença. Os custos médios por paciente ao longo da vida, em cada uma das alternativas foram obtidos a partir da simulação de coortes de pacientes de acordo com os padrões de efetividade selecionados. O método de cálculo do custo médio por paciente ao longo da vida é apresentado a seguir:

$$\bar{C} = \frac{\sum_{i=1}^n (n_{vivos})_i c_i + (n_{óbitos})_i 0,5 c_i}{1.000}$$

Onde,

- $(n_{vivos})_i$: é o número de sobreviventes ao final do período i
- $(n_{óbitos})_i$: é o número de óbitos ocorridos ao final do período i
- c_i : Custo do processo de atenção à DRC por paciente em cada alternativa referente ao período i .
- $i = 1, \dots, n$: Indica o período ou ciclo de análise e n é o ciclo em que a coorte se extingue.

Fator de desconto

As medidas de custo e de efetividade foram também apresentadas com aplicação de uma taxa de desconto anual de 5%, considerando o fato de que em geral, as preferências individuais e sociais são por uma taxa positiva com relação ao tempo. Isto porque, os indivíduos em geral, tendem a preferir por um determinado benefício de efeito imediato, ainda que parcial, ao invés do benefício completo no longo prazo²³. Como custos e resultados que ocorrem no futuro têm menor valor no presente que aqueles incorridos ou obtidos hoje, ambos devem ser “descontados” (*discounting*) ao seu valor no presente²⁵. Neste caso, por tratar-se de uma doença crônica, essa taxa foi aplicada tanto aos benefícios, quanto aos custos, pois ambos incorrem no longo prazo. Para tal

aplicou-se anualmente o fator de desconto de 5% de acordo com Tabela de Desconto²². As fórmulas de cálculo das medidas de efetividade e de custo descontadas (5% a. a.) são apresentadas a seguir.

Expectativa de vida com desconto (5% a. a.):

$$e = \sum_{i=1}^n P(\acute{o}bito)_i (t_i - 0,5) f_i$$

Onde,

- $P(\acute{o}bito)_i$ é a proporção de óbitos no período i , considerando a probabilidade de óbito pela doença e a probabilidade de óbito por idade.
- $P(\acute{o}bito)_i = \frac{\text{óbitos por DRC} + \text{óbitos por idade}}{1.000}$
- t_i : número de anos decorridos até o período i .
- $i = 1, \dots, n$: Indica o período ou ciclo de análise e n é o ciclo em que a coorte se extingue, ou seja, $P(\acute{o}bito)_n = 1$.
- f_i : fator de desconto (5% a.a) referente ao i -ésimo período.

Expectativa de vida ajustada por qualidade com desconto (5% a. a.):

$$e_{QALY} = \sum_{i=1}^n P(\acute{o}bito)_i (t_i - 0,5) (QALY)_i f_i$$

Onde,

- $P(\acute{o}bito)_i$: é a proporção de óbitos no período i , considerando a probabilidade de óbito pela doença e a probabilidade de óbito por idade.
- $P(\acute{o}bito)_i = \frac{\text{óbitos por DRC} + \text{óbitos por idade}}{1.000}$
- t_i : número de anos decorridos até o período i .

- $i = 1, \dots, n$: Indica o período ou ciclo de análise e n é o ciclo em que a coorte se extingue, ou seja, $P(\acute{o}bito)_n = 1$.
- $(QALY)_i$: Peso da qualidade de vida atribuído ao período i .
- f_i : fator de desconto (5% a.a) referente ao i -ésimo período.

Estimativa de custo médio por paciente com desconto (5% a. a.):

$$\bar{C} = \frac{\sum_{i=1}^n ((n_{vivos})_i c_i + (n_{\acute{o}bitos})_i 0,5 c_i) f_i}{1.000}$$

Onde,

- $(n_{vivos})_i$: é o número de sobreviventes ao final do período i
- $(n_{\acute{o}bitos})_i$: é o número de óbitos ocorridos ao final do período i
- c_i : Custo do processo de atenção à DRC por paciente em cada alternativa referente ao período i .
- $i = 1, \dots, n$: Indica o período ou ciclo de análise e n é o ciclo em que a coorte se extingue.
- f_i : fator de desconto (5% a.a) referente ao i -ésimo período.

Devido à consideração de que os pacientes da coorte morrem em média no meio do período, também os custos dos óbitos que ocorrem em determinado período sofreram esta correção.

Razão de custo-efetividade incremental

Em seguida, foi determinada a efetividade incremental ($E_i - E_j$), os custos incrementais ($C_i - C_j$) e a razão de custo-efetividade incremental, para todas as alternativas,

tomando-se por referência a abordagem clínica tradicional (SUS), conforme ilustrado a seguir:

Razão de custo-efetividade: $\frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{(C_i - C_j)}{(E_i - E_j)}$, onde i e j são alternativas de intervenção para o adiamento da DRCT, C são os custos de cada uma das alternativas e E o resultado em saúde analisado (medida de efetividade).

A razão de custo-efetividade incremental expressa o custo adicional necessário para se atingir uma unidade extra de benefício clínico de uma alternativa com relação à outra. Dessa forma, a partir das relações de custo-efetividade incremental foi determinada a alternativa dominante, ou seja, aquela que apresentou efetividade maior a custos menores.

Todos os cálculos necessários para contabilização de custos, baseados na simulação de coortes hipotéticas de pacientes, foram realizados com o aplicativo Microsoft Excel®.

4.11 Análise de Sensibilidade

O padrão considerado mais crítico neste estudo foi a taxa de declínio de filtração glomerular adotada no ADRC 3 e ADRC 4 na nefropatia diabética, pois ela confere uma vantagem muito maior a essas alternativas em termos de expectativa de vida com relação às demais. Verificou-se também, que o estudo clínico do qual se extraiu essa medida teve um tempo de seguimento muito curto, de apenas 1 ano, que pode ser considerado insuficiente para medir o efeito protetor do ARA II associado ao IECA sobre a função renal⁷⁸. Dessa forma, para testar a robustez dos achados iniciais, a análise dos resultados foi refeita adotando-se outro padrão de efetividade. Trata-se de uma análise de sensibilidade de caráter conservador, ou seja, tentando demonstrar se a alternativa dominante ainda se comporta como tal, a partir de cenários mais desfavoráveis a ela, como uma tentativa de proteger a prática vigente, o Tratamento Tradicional (SUS).

Dessa forma, realizou-se a simulação de coortes para a alternativa ADRC 3 e ADRC 4 com o padrão de declínio anual de FG 0,9 ml/min/ano multiplicado por dois, supondo-se que a estimativa para o declínio de FG com o uso associado de ARA II e IECA é o dobro da que foi observada no estudo de Sengul et al⁷⁶. Ao final, avaliou-se a robustez dos achados iniciais.

Tabela 17: Parâmetro modificado na análise de sensibilidade

Alternativas	Parâmetro	Estimativa
ADRC 3 e ADRC 4	Taxa anual de declínio de FG	1,8 ml/min/ano

4.12 Considerações éticas

Este estudo foi realizado de acordo com as normas da Resolução 196/1996 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa não contou com a participação de sujeitos de pesquisa e foi realizada exclusivamente a partir de dados secundários e dos referenciais teóricos pertinentes. Os dados relativos ao programa de adiamento da DRC da UERJ foram obtidos em outro projeto, o qual foi pautado pelos requisitos do Comitê de Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ, do qual obteve autorização para tal investigação. O projeto deste estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro.

5. RESULTADOS

5.1 Efetividade estimada para as alternativas comparadas

Os padrões utilizados para estimar a efetividade das alternativas abrangidas neste estudo, apresentados no Capítulo anterior estão descritos nas Tabelas 18 e 19.

Tabela 18: Resumo dos padrões utilizados para estimar a efetividade das alternativas na nefropatia diabética

Alternativa	Declínio anual de RFG	Taxa anual de óbitos (N3 e N4)	Taxa anual de óbitos HD*	Referências (Fonte)
Tratamento Tradicional (SUS)	8,0 ml/min/ano	0,014	0,45	73,94
ADRC 1 (UERJ)	3,08 ml/min/ano	0,0378	0,1015	UERJ, 95
ADRC 2	2,98 ml/min/ano	0,0073	0,1015	74,80,95
ADRC 3	0,9 ml/min/ano	0,0092	0,1015	76,95
ADRC 4	0,9 ml/min/ano	0,0073	0,1015	74,76,80,95

*Seis primeiros meses de diálise. Após os seis primeiros meses de HD foi considerada a mesma taxa em todas as alternativas igual a 0,198⁹⁶.

Tabela 19: Resumo dos padrões utilizados para estimar a efetividade das alternativas na nefropatia hipertensiva

Alternativa	Declínio anual de RFG	Taxa anual de óbitos (N3 e N4)	Taxa anual de óbitos HD*	Referências (Fonte)
ADRC 1 (UERJ)	1,26 ml/min/ano	0,0187	0,1015	UERJ, 95
ADRC 5	2,98 ml/min/ano	0,0073	0,1015	81,82,95

*Seis primeiros meses de diálise. Após os seis primeiros meses de HD foi considerada a mesma taxa em todas as alternativas igual a 0,198⁹⁶.

5.1.1 Estimativa de efetividade na nefropatia diabética

A partir da simulação de coortes de pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 com tempo de seguimento iniciando no estágio 3 da DRC (RFG a partir de 60 mL/min/1,73m²),

verificam-se as curvas de sobrevida em cada uma das alternativas (Figura 16). Os dados apresentados referem-se a simulações de coortes de mil pacientes nestas condições, com idade média de 55 anos, que corresponde à idade mediana dos pacientes cadastrados no Hiperdia⁴⁶. Nesta simulação foram aplicadas em todas as alternativas, as probabilidades de óbito da tábua de mortalidade do IBGE⁸⁸ para o ano de 2003.

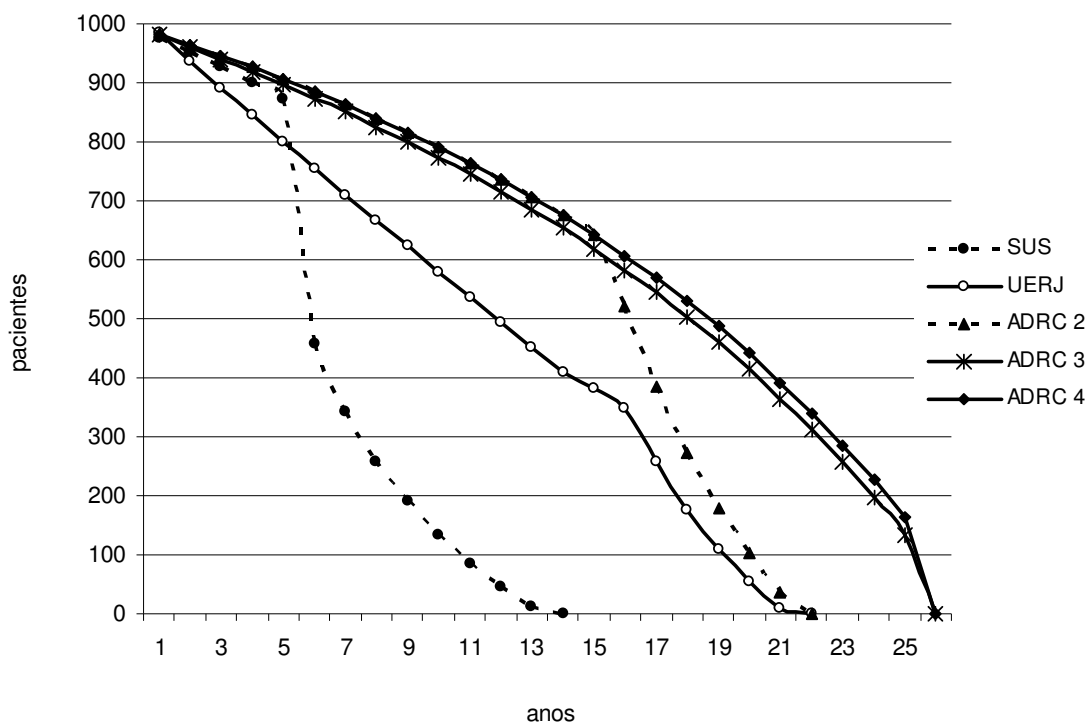


Figura 16: Sobrevida de coortes hipotéticas de pacientes com idade média de 55 anos e DRC secundária a diabetes iniciando em N3.

É possível verificar pelas curvas de sobrevida que ao final de 10 anos, a proporção de óbitos no SUS é de 86,72%. No ADRC 1 (UERJ), que apresenta uma curva de sobrevida intermediária às demais alternativas, ao final de 10 anos a proporção de óbitos de 42%. Ao final de 10 anos a proporção de óbitos no ADRC 2 é de 21,03% , de 22,69% no ADRC 3 e de 21,03% no ADRC 4. As curvas de sobrevida das alternativas ADRC 2, 3 e 4 só começam a se diferenciar a partir do momento em que a coorte do ADRC 2 inicia a hemodiálise, a partir do décimo sexto ano na simulação.

A Tabela 20 apresenta os resultados de efetividade e efetividade incremental com relação ao Tratamento Tradicional obtidos a partir dos padrões definidos para cada alternativa, apresentados detalhadamente no Capítulo 4.

Tabela 20: Sumário dos resultados de efetividade segundo alternativa na nefropatia diabética

Resultados	SUS	UERJ	ADRC 2	ADRC 3	ADRC 4
Anos livres de HD	5,6	14,6	15	50*	50*
Anos extras livres de HD versus Tratamento Tradicional (SUS)	---	9	9,4	44,4*	44,4*
Expectativa de vida (anos)	6,66	11,56	14,43	16,51	16,97
Anos de vida ganhos versus Tratamento Tradicional (SUS)	---	4,90	7,77	9,85	10,31
Expectativa de vida ajustada por QALY (QALYs)	4,52	8,44	12,70	14,53	14,94
QALYs ganhos versus Tratamento Tradicional (SUS)	---	3,92	8,18	10,01	10,42

* O horizonte de tempo da coorte hipotética de 1.000 pacientes com DRC secundária a DM com idade média de 55 anos, é na realidade de 26 anos, por causa da mortalidade decorrente da idade.

5.1.2 Estimativa de efetividade na nefrosclerose hipertensiva

Conforme apresentado no capítulo anterior, não foi possível a determinação de padrões de efetividade necessários ao modelo de análise para todas as alternativas estudadas no caso da nefrosclerose hipertensiva. A partir da simulação de coortes de pacientes com DRC secundária à hipertensão, com tempo de seguimento iniciando em N3 (RFG a partir de 60 mL/min/1,73m²) e idade de 55 anos, verificam-se as curvas de sobrevida das alternativas avaliadas (Figura 17). A Tabela 21 apresenta os resultados de efetividade e efetividade incremental com relação ao ADRC UERJ obtidos neste estudo para a nefropatia hipertensiva.

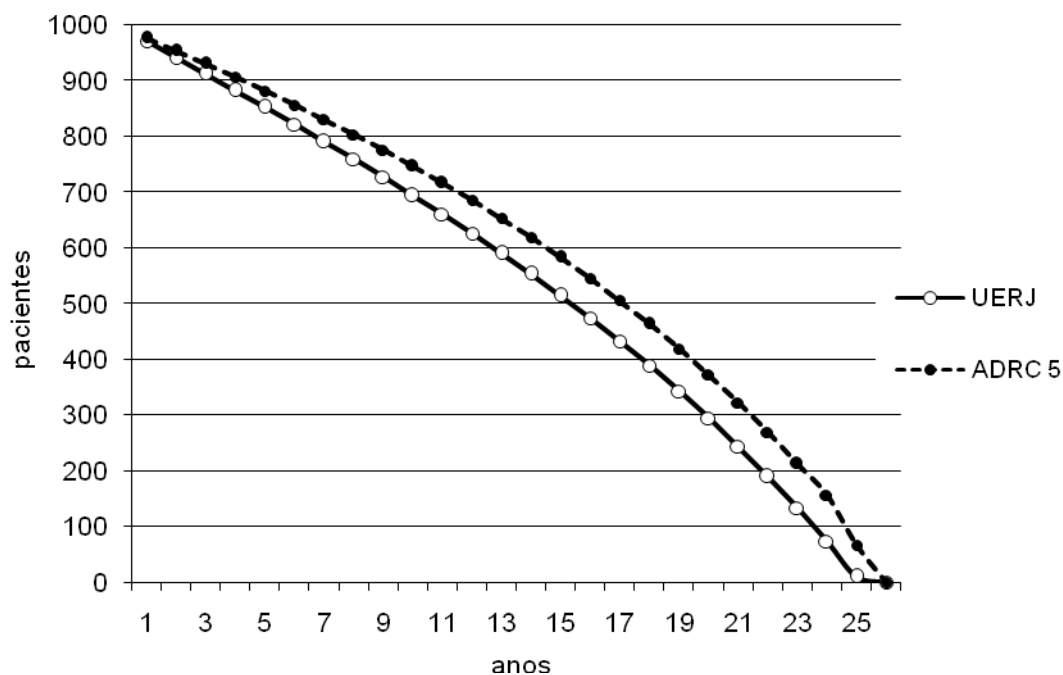


Figura 17: Sobrevida de coortes hipotéticas de pacientes com idade média de 55 anos e DRC secundária a hipertensão arterial iniciando em N3.

Tabela 21: Sumário dos resultados de efetividade segundo alternativa na nefrosclerose hipertensiva

Resultados	UERJ	ADRC 5
Anos livres de HD	35,7*	23,5
Anos extras livres de HD (ref. UERJ)	---	-12,1*
Expectativa de vida (anos)	14,39	15,25
Anos de vida ganhos (ref. UERJ)	---	0,86
Expectativa de vida ajustada por QALY (QALYs)	14,39	13,41
QALYs ganhos (ref. UERJ)	---	-0,98

* O horizonte de tempo da coorte hipotética de 1.000 pacientes com DRC secundária a HA com idade média de 55 anos, é na realidade de 26 anos, por causa da mortalidade decorrente da idade.

5.2 Estimativa dos custos

5.2.1 Custos da Atenção Tradicional SUS

Custos no SUS com consultas e exames laboratoriais

De acordo com a produção ambulatorial do SUS na média complexidade no ano de 2008, referente ao grupo de procedimentos 030101 “Consultas médicas ou de outros profissionais de nível superior”, o valor estimado por consulta foi de R\$ 9,05 (nove reais cinco centavos)¹⁰¹. Dessa forma, o custo anual com consultas médicas no SUS encontra-se descrito na Tabela 22.

Tabela 22: Custo anual com consultas médicas por paciente com DRC no Tratamento Tradicional (SUS) segundo doença de base

Doença de base	Frequência	Custo (R\$)
Hipertensão Arterial	4	36,20
Diabetes	6	54,30

As Tabelas 23 e 24 apresentam a estimativa do custo anual com exames laboratoriais por paciente com DRC secundária a HA e DM respectivamente, de acordo com os valores de reembolso da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS¹⁰⁰.

Tabela 23: Custo anual com exames laboratoriais por paciente com DRC secundária a hipertensão arterial no Tratamento Tradicional (SUS)

Tipo de exame	Procedimento SUS	Custo Unitário (R\$)	Frequência	Total
Hemograma completo	02.02.02.038-0	4,11	2	8,22
Dosagem de Glicose	02.02.01.047-3	1,85	2	3,70
Dosagem de Creatinina	02.02.01.031-7	1,85	2	3,70

Dosagem de Potássio (K+)	02.02.01.060-0	1,85	2	3,70
Dosagem de colesterol HDL	02.02.01.027-9	3,51	2	7,02
Dosagem de colesterol LDL	02.02.01.028-7	3,51	2	7,02
Dosagem de colesterol total	02.02.01.029-5	1,85	2	3,70
Dosagem de triglicerídeos	02.02.01.067-8	3,51	2	7,02
Dosagem de colesterol VLDL*	---	---	---	---
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina (EAS)	02.02.05.001-7	3,70	2	7,40
Eletrocardiograma (ECG)	02.11.02.003-6	5,15	2	10,30
Custo Total	---	---	---	61,78

*Não existe esse procedimento no SUS.

Tabela 24: Custo anual de exames laboratoriais por paciente com DRC secundária a diabetes no Tratamento Tradicional (SUS)

Tipo de exame	Procedimento SUS	Custo Unitário (R\$)	Frequência	Total
Hemograma completo	02.02.02.038-0	4,11	2	8,22
Dosagem de Glicose	02.02.01.047-3	1,85	2	3,70
Dosagem de Creatinina	02.02.01.031-7	1,85	2	3,70
Dosagem de Potássio (K+)	02.02.01.060-0	1,85	2	3,70
Dosagem de colesterol HDL	02.02.01.027-9	3,51	2	7,02
Dosagem de colesterol LDL	02.02.01.028-7	3,51	2	7,02
Dosagem de colesterol total	02.02.01.029-5	1,85	2	3,70
Dosagem de triglicerídeos	02.02.01.067-8	3,51	2	7,02
Dosagem de colesterol VLDL*	---	---	---	---
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina (EAS)	02.02.05.001-7	3,70	2	7,40

Dosagem de hemoglobina glicosilada	02.02.01.050-3	7,86	6	47,16
Eletrocardiograma (ECG)	02.11.02.003-6	5,15	2	10,30
Custo Total	---	---	---	108,94

Custos no SUS com medicamentos

Este estudo arbitrou pela utilização da associação dos fármacos isolados Captopril (IECA), Hidroclotiazida (diurético tiazídico) e Propranolol (bloqueador beta adrenérgico) como tratamento padrão no SUS para o controle da pressão arterial.

Foram identificadas na lista da CMED⁷¹ 41 apresentações disponíveis de Captopril comprimidos de 25 mg comercializadas no Brasil por 27 laboratórios farmacêuticos, dentre os quais, cinco laboratórios oficiais (18,5%). As apresentações diferem uma das outras com respeito à embalagem e número de comprimidos em cada embalagem. A partir dos dados da CMED, estimou-se que o preço médio unitário de cada comprimido de 25 mg de Captopril custa o equivalente a R\$ 0,35 (trinta e cinco centavos de real)⁷¹.

A hidroclorotiazida de forma isolada é um medicamento de baixo custo e é o segundo antihipertensivo em número de prescrições no Hiperdia⁴⁶. Segundo a lista da CMED⁷¹, a hidroclorotiazida em comprimidos de 25 mg está disponível em 12 apresentações comercializadas por 11 laboratórios, dentre os quais, seis são laboratórios oficiais (54,5%). O preço médio unitário de cada comprimido de 25 mg de hidroclorotiazida foi estimado em R\$ 0,05 (cinco centavos de real)⁷¹.

Com relação ao Propranolol, foram identificadas 16 apresentações disponíveis no Brasil. O preço médio estimado por cada comprimido de 40 mg foi de R\$ 0,08 (oito centavos de real)⁷¹.

Tabela 25: Consumo e custos anuais com medicamentos por paciente com DRC secundária a hipertensão arterial nos estágios pré-dialíticos (N3 e N4) do Tratamento Tradicional (SUS).

Medicamento	Consumo anual por paciente	Custo anual por paciente (R\$)
Captopril comprimidos de 25 mg	803 (2,2 comp/dia)	281,05
Hidroclorotiazida comprimidos de 25 mg	365 (1 comp/dia)	18,25
Propranolol comprimidos de 40 mg.	657 (1,8 comp/dia)	52,56
Total	1.168	351,86

Para o controle glicêmico, o tratamento padrão no SUS para diabetes adotado neste estudo inclui insulina NPH. O valor médio unitário do frasco de 10 ml (100UI/ml) é de R\$29,92⁷¹. A Tabela 26 apresenta a estimativa para o custo anual no SUS com medicamentos para pacientes com DRC secundária ao diabetes. O custo anual total no Tratamento Tradicional (SUS) por paciente nos estágios pré-dialíticos da DRC consta na Tabela 27.

Tabela 26: Consumo e custos anuais com medicamentos por paciente com DRC secundária a diabetes nos estágios pré-dialíticos (N3 e N4) do Tratamento Tradicional (SUS).

Medicamento	Consumo anual (número de comprimidos por paciente)	Custo anual por paciente (R\$)
Captopril comprimidos de 25 mg	401,50	140,52
Hidroclorotiazida comprimidos de 25 mg	182,50	9,12
Propranolol comprimidos de 40 mg.	328,50	26,28
Insulina NPH - 100 UI/ml (frasco-ampola de 10ml)	12 frascos (1 frasco/mês)	359,04
Total	---	534,96

Tabela 27: Custo anual em reais por paciente com DRC segundo a doença de base e macro-categorias de custo nos estágios pré-dialíticos (N3 e N4) no Tratamento Tradicional (SUS)

Macro-categoria/Doença de base	Hipertensão	Diabetes
Consultas	36,20	54,30
Exames laboratoriais	61,78	108,94
Medicamentos	351,86	534,96
Total	847,12	1.245,60

Custos no SUS no período dialítico

A Tabela 28 apresenta o custo estimado com medicamentos no Tratamento Tradicional na fase dialítica da DRC no SUS, de acordo com a doença de base.

Tabela 28: Consumo e custos anuais com medicamentos no Tratamento Tradicional (SUS) por paciente com DRC no estágio dialítico (N5).

Medicamento	Consumo anual (número de comprimidos por paciente)	Custo anual por paciente (R\$)
Captopril comprimidos de 25 mg	401,50	140,52
Hidroclorotiazida comprimidos de 25 mg	182,50	9,12
Propranolol comprimidos de 40 mg.	328,50	26,28
Insulina NPH – 100 UI/ml (frasco-ampola de 10ml)	12 frascos (1 frasco/mês)	359,04
Sulfato ferroso venoso	2 ampolas/mês	169,44
Eritropoetina	2 ampolas/mês	3.814,56
Total (Hipertensão)*	---	4.159,92
Total (Diabetes)	---	4.518,96

* Não inclui o uso de Insulina NPH

Tabela 29: Custo anual em reais por paciente com DRC segundo a doença de base e categorias de custo no estágio dialítico (N5) no Tratamento Tradicional (SUS)

Macro-categoria/Doença de base	Hipertensão	Diabetes
Consultas	36,20	54,30
Exames laboratoriais	61,78	108,94
Medicamentos	4.159,92	4.518,96
Hemodiálise	16.094,52	16.094,52
Internação hospitalar	179,02	179,02
Total	20.531,44	20.955,74

Ao primeiro ano de hemodiálise acrescentou-se o montante referente implante de cateter de longa permanência para hemodiálise (R\$ 54,33). Esse procedimento encontra-se na tabela de procedimentos cirúrgicos do SUS com o código 04.18.01.004-8. O valor de remuneração do SUS para o procedimento 03.05.01.006-9 denominado “Hemodiálise I (máximo 3 sessões por semana) é de R\$ 103,17 (cento e três reais e dezessete centavos)¹⁰⁰. O valor médio de cada internação em 2008 foi de R\$ 716,08 (setecentos e dezesseis reais e oito centavos) com média de permanência de 6,3 dias¹⁰². O valor que consta na Tabela 29 é o custo da internação estimado multiplicado pela probabilidade de ocorrência desse evento (p=0,25).

5.2.2 Custos do ADRC UERJ

Custos no ADRC UERJ com consultas e exames laboratoriais

As Tabelas 30 e 31 apresentam os custos com consultas e exames laboratoriais no ADRC UERJ estimados a partir da Tabela de Procedimentos do SUS¹⁰⁰. O consumo de recursos em todas as categorias foi o mesmo adotado no modelo preliminar⁹⁸.

Tabela 30: Consumo anual de consultas e custo por paciente no ADRC UERJ segundo especialidade profissional e estágio da DRC

Estágio da DRC	Número de consultas					Custo total (R\$)
	Médico	Nutricionista	Enfermeiro	Psicólogo	Total	
N3 FG>35<60	= 6	5	6	0	17	153,85
N4=FG>15<35	4	3	4	0	11	99,55
N5= FG <15 (6 meses)	6	0	6	6	18	162,90

Tabela 31: Custo anual com exames laboratoriais por paciente no ADRC UERJ segundo estágio da DRC ao ingressar no programa.

Tipo de exame	Procedimento SUS	Custo Unitário (R\$)	Frequência N3	Frequência N4
Hemograma completo	02.02.02.038-0	4,11	4	6
Ultra-sonografia de aparelho urinário	02.05.02.005-4	20,00	1	1
Dosagem de hemoglobina glicosilada	02.02.01.050-3	7,86	4	6
Dosagem de colesterol HDL	02.02.01.027-9	3,51	4	6
Dosagem de colesterol LDL	02.02.01.028-7	3,51	4	6
Dosagem de colesterol total	02.02.01.029-5	1,85	4	6
Dosagem de triglicerídeos	02.02.01.067-8	3,51	4	6
Dosagem de colesterol VLDL*	---	---	---	---
Dosagem de Glicose	02.02.01.047-3	1,85	4	6
Dosagem de Potássio (K+)	02.02.01.060-0	1,85	4	6
Dosagem de cálcio	02.02.01.021-0	1,85	4	6
Dosagem de Creatinina	02.02.01.031-7	1,85	4	6
Gasometria (Ph +)	02.11.08.002-0	1,89	4	6
Dosagem de cloreto (Cl-)	02.02.01.026-0	1,85	4	6
Dosagem de ácido úrico	02.02.01.012-0	1,85	4	6
Dosagem de sódio (Na+)	02.02.01.063-5	1,85	4	6
Dosagem de proteínas totais	02.02.01.061-9	1,40	4	6

Dosagem de uréia	02.02.01.069-4	1,85	4	6
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina (EAS)	02.02.05.001-7	3,70	4	6
Dosagem de microalbumina na urina	02.02.05.009-2	8,12	4	6
Dosagem de proteínas (urina de 24 horas)	02.02.05.011-4	2,04	1	1
Custo Total	---	---	224,28	325,40

Custos no ADRC UERJ com medicamentos

A cesta de medicamentos utilizada na UERJ é diferente da que é utilizada no Hiperdia, pois este programa trabalha com quatro tipos de anti-hipertensivos e também prescreve Sinvastatina. Na lista da CMED constam 16 apresentações de Enalapril comprimidos de 20 mg, comercializadas no Brasil por 13 laboratórios farmacêuticos, todos privados⁷¹. Quanto à Nifedipina em comprimidos de 20 mg, foram identificadas na lista da CMED apenas sete apresentações, produzidas por cinco laboratórios, dentre os quais dois são públicos^d. O Atenolol em comprimidos de 50 mg possui 20 apresentações, todas produzidas por indústrias privadas. A Furosemida 40 mg aparece na lista da CMED com 17 apresentações, dentre as quais 7 são produzidas por laboratórios oficiais. A Sivastatina aparece na lista da CMED com 11 apresentações todas elas produzidas por laboratórios privados⁷¹.

As Tabelas 32 e 33 mostram o custo anual com medicamentos por paciente no ADRC UERJ. A estimativa do custo anual por paciente no Programa da UERJ está descrita nas Tabelas 34 e 35.

1) _____

^d A lista da CMED possui apenas duas apresentações que utilizam a denominação genérica do fármaco que são produzidas por laboratórios oficiais⁷¹. Dessa forma, o preço médio do medicamento foi calculado considerando o preço do medicamento com seu nome de marca (Adalat®, Dilaflex® e Oxcord®).

Tabela 32: Custo anual com medicamentos no ADRC UERJ por paciente com DRC secundária à hipertensão nos estágios pré-dialíticos (N3 e N4) .

Tipo de Medicamento (N3 e N4)	Consumo	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)
Enalapril (20mg)	1 comp./dia	0,73	266,45
Nifedipina(20mg)	2 comp./dia	0,76	554,80
Atenolol (50 mg)	1 comp./dia	0,33	120,45
Furosemida (40 mg)	1 comp./dia	0,14	51,10
Sinvastatina (10mg)	1 comp./dia	1,29	470,85
Sulfato ferroso venoso (RFG a partir de 20/ml/min)	2 ampolas/mês	7,06	169,44
Custo (RFG > 20 ml/min)	---	---	1.463,65
Custo (RFG a partir de 20 ml/min)	---	---	1.633,09

Tabela 33: Custo anual com medicamentos no ADRC UERJ por paciente com DRC secundária à diabetes nos estágios pré-dialíticos (N3 e N4).

Tipo de Medicamento (N3 e N4)	Consumo	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)
Enalapril (20mg)	0,5 comp./dia	0,73	133,23
Nifedipina(20mg)	1 comp./dia	0,76	277,40
Atenolol (50 mg)	0,5 comp./dia	0,33	60,23
Furosemida (40 mg)	0,5 comp./dia	0,14	25,55
Insulina NPH – 100 UI/ml (frasco-ampola de 10 ml)	1 frasco/mês	29,92	359,04
Sinvastatina (10mg)	1 comp./dia	1,29	470,85
Sulfato ferroso venoso (RFG a partir de 20/ml/min)	2 ampolas/mês	7,06	169,44
Custo (RFG > 20 ml/min)	---	---	1.326,30
Custo (RFG a partir de 20 ml/min)	---	---	1.495,74

Tabela 34: Custo anual em reais por paciente com DRC secundária a hipertensão segundo macro-categorias de custo nos estágios pré-dialíticos (N3 e N4) no ADRC UERJ.

Macro-categoria/Estágio da DRC	N3 (RFG entre 60 e 30 ml/min/1,73m ²)	N4 (RFG entre 30 e 20 ml/min/1,73m ²)	N4 (RFG entre 20 e 15 ml/min/1,73m ²)
Consultas	153,85	99,55	99,55
Exames laboratoriais	224,28	325,40	325,40
Medicamentos	1.463,65	1.463,65	1.633,09
Total	1.841,78	1.888,60	2.058,04

Tabela 35: Custo anual em reais por paciente com DRC secundária a diabetes segundo macro-categorias de custo nos estágios pré-dialíticos (N3 e N4) no ADRC UERJ.

Macro-categoria/Estágio da DRC	N3 (RFG entre 60 e 30 ml/min/1,73m ²)	N4 (RFG entre 30 e 20 ml/min/1,73m ²)	N4 (RFG entre 20 e 15 ml/min/1,73m ²)
Consultas	153,85	99,55	99,55
Exames laboratoriais	224,28	325,40	325,40
Medicamentos	1.326,30	1.326,30	1.495,74
Total	1.704,43	1.751,25	1.920,69

Custos no período dialítico – ADRC UERJ

Na fase dialítica da DRC a utilização de recursos na UERJ é modificada pela inclusão de medicamentos, inserção de procedimentos de hemodiálise e aumento no número de consultas⁹⁸. A Tabela 38 ilustra o custo total anual por paciente no ADRC UERJ nesta fase da doença.

Tabela 36: Custo anual com medicamentos no ADRC UERJ por paciente com DRC secundária a hipertensão no estágio dialítico (N5)

Tipo de Medicamento (N3 e N4)	Consumo	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)
Enalapril (20mg)	1 comp./dia	0,73	266,45
Nifedipina(20mg)	2 comp./dia	0,76	554,80
Atenolol (50 mg)	1 comp./dia	0,33	120,45
Furosemida (40 mg)	1 comp./dia	0,14	51,10
Sinvastatina (10mg)	1 comp./dia	1,29	470,85

Sulfato ferroso venoso	2 ampolas/mês	7,06	169,44
Eritropoetina (4.000 U.I.)	2 ampolas/mês	158,94	3.814,56
Custo total	---	---	5.447,65

Tabela 37: Custo anual com medicamentos no ADRC UERJ por paciente com DRC secundária à diabetes no estágio dialítico (N5)

Tipo de Medicamento (N3 e N4)	Consumo	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)
Enalapril (20mg)	0,5 comp./dia	0,73	133,23
Nifedipina(20mg)	1 comp./dia	0,76	277,40
Atenolol (50 mg)	0,5 comp./dia	0,33	60,23
Furosemida (40 mg)	0,5 comp./dia	0,14	25,55
Sinvastatina (10mg)	1 comp./dia	1,29	470,85
Insulina NPH – 100 UI/ml (frasco-ampola de 10 ml)	1 frasco/mês	29,92	359,04
Sulfato ferroso venoso	2 ampolas/mês	7,06	169,44
Eritropoetina (4.000 U.I.)	2 ampolas/mês	158,94	3.814,56
Custo total	---	---	5.310,30

Tabela 38: Custo anual em reais por paciente com DRC segundo categorias de custo e doença de base no estágio dialítico (N5) no ADRC UERJ.

Macro-categoria	Hipertensão	Diabetes
Consultas	162,90	162,90
Exames laboratoriais	325,40	325,40
Medicamentos	5.447,65	5.310,30
Hemodiálise	16.094,52	16.094,52
Internação hospitalar	71,61	71,61
Custo anual (R\$)	22.102,08	21.964,73

Ao ano anterior ao primeiro ano de hemodiálise no ADRC UERJ acrescenta-se o montante referente à confecção de fistula arteriovenosa para hemodiálise (R\$ 235,01).

5.2.3 Custos nas demais alternativas

As alternativas ADRC 2, 3 e 4 possuem custos equivalentes aos custos da UERJ, com variação apenas da relação de medicamentos adotada em cada caso, conforme descrição das alternativas de manejo da DRC (Quadro 12).

O ARA II utilizado como referência (presente no ADRC 3 e 4) foi a Losartana Potássica, presente na Relação de Medicamentos Essenciais⁷⁰ (RENAME 2008). Na lista da CMED foram localizadas 28 apresentações da Losartana Potássica (comprimidos de 50 mg) produzidas por 16 laboratórios farmacêuticos, nenhum deles oficial⁷¹. O preço médio de cada comprimido verificado foi de R\$ 0,90 (noventa centavos de real).

Tabela 39: Custo anual por paciente com medicamentos no ADRC 2 na DRC secundária ao diabetes

Medicamento (N3, N4 e N5)	Consumo	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)
Enalapril (20mg)	0,5 comp./dia	0,73	133,23
Nifedipina(20mg)	1 comp./dia	0,76	277,40
Atenolol (50 mg)	0,5 comp./dia	0,33	60,23
Furosemida (40 mg)	0,5 comp./dia	0,14	25,55
Sinvastatina (10mg)	1 comp./dia	1,29	470,85
Insulina NPH - 100 UI/ml (frasco-ampola de 10ml)	1 frasco/mês	29,92	359,04
Sulfato ferroso venoso (RFG a partir de 20/ml/min)	2 ampolas/mês	7,06	169,44
Eritropoetina (4.000 U.I.) (RFG a partir de 20/ml/min)	2 ampolas/mês** *	158,94	3.814,56
Custo total			
(RFG > 20 ml/min/1,73m²)	---	---	1.326,30
Custo total			
(RFG a partir de 20 ml/min/1,73m²)	---	---	5.310,30

Tabela 40: Custo anual por paciente com medicamentos no ADRC 3 na DRC secundária ao diabetes

Medicamento (N3, N4 e N5)	Consumo	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)
Enalapril (20mg)	0,5 comp./dia	0,73	133,23
Nifedipina(20mg)	1 comp./dia	0,76	277,40
Atenolol (50 mg)	0,5 comp./dia	0,33	60,23
Furosemida (40 mg)	0,5 comp./dia	0,14	25,55
Losartan (50 mg)	1 comp./dia	0,90	328,50
Insulina NPH - 100 UI/ml (frasco-ampola de 10ml)	1 frasco/mês	29,92	359,04
Sulfato ferroso venoso (RFG a partir de 20/ml/min)	2 ampolas/mês	7,06	169,44
Eritropoetina (4.000 U.I.) (RFG a partir de 20/ml/min)	2 ampolas/mês	158,94	3.814,56
Custo total (RFG > 20 ml/min/1,73m²)	---	---	1.183,95
Custo total (RFG a partir de 20 ml/min/1,73m²)	---	---	5.167,95

Tabela 41: Custo anual por paciente com medicamentos no ADRC 4 na DRC secundária ao diabetes

Medicamento (N3, N4 e N5)	Consumo	Custo unitário	Custo anual (R\$)
Enalapril (20mg)	0,5 comp./dia	0,73	133,23
Nifedipina(20mg)	1 comp./dia	0,76	277,40
Atenolol (50 mg)	0,5 comp./dia	0,33	60,23
Furosemida (40 mg)	0,5 comp./dia	0,14	25,55
Losartan (50 mg)	1 comp./dia	0,90	328,50
Sinvastatina (10mg)	1 comp./dia	1,29	470,85
Insulina NPH - 100 UI/ml (frasco-ampola de 10ml)	1 frasco/mês	29,92	359,04
Sulfato ferroso venoso (RFG a partir de 20/ml/min)	2 ampolas/mês	7,06	169,44
Eritropoetina (4.000 U.I.) (RFG a partir de 20/ml/min)	2 ampolas/mês	158,94	3.814,56

20/ml/min)			
Custo total			
(RFG > 20 ml/min/1,73m²)	---	---	1.654,80
Custo total			
(RFG a partir de 20 ml/min/1,73m²)	---	---	5.638,80

Tabela 42: Custo anual em reais por paciente com DRC secundária ao diabetes nas alternativas ADRC 2, ADRC 3 e ADRC 4 segundo fase da doença.

Fase da DRC/Alternativas	ADRC 2	ADRC 3	ADRC 4
Custo anual em N3 (RFG entre 60 e 30 ml/min/1,73m ²)	1.704,43	1.562,08	2.032,93
Custo anual em N4 (RFG entre 30 e 20 ml/min/1,73m ²)	1.751,25	1.608,90	2.079,75
Custo anual em N4 (RFG entre 20 e 15 ml/min/1,73m ²)	5.735,25	5.592,90	6.063,75
Custo anual em N5 (RFG a partir de 15 ml/min/1,73m ²)	21.964,73	22.111,72	22.582,57

Abaixo estão apresentados os custos totais por paciente de acordo com cada fase da DRC na nefrosclerose hipertensiva.

Tabela 43: Custo anual em reais por paciente com DRC secundária à hipertensão nas alternativas ADRC 2, ADRC 3 e ADRC 4 segundo fase da doença.

Fase da DRC/Alternativas	ADRC 2	ADRC 3	ADRC 4
Custo anual em N3 (RFG entre 60 e 30 ml/min/1,73m ²)	3.305,43	3.163,08	3.633,93
Custo anual em N4 (RFG entre 30 e 20 ml/min/1,73m ²)	3.352,25	3.209,90	3.680,75
Custo anual em N4 (RFG entre 20 e 15 ml/min/1,73m ²)	3.521,69	3.379,34	3.850,19
Custo anual em N5 (RFG a partir de 15 ml/min/1,73m ²)	22.102,08	21.959,73	22.164,13

5.3 Estimativa de custo-efetividade na nefropatia diabética

A Figura 18 ilustra a evolução dos custos ao longo do tempo de vida das coortes. O momento do início da hemodiálise proporciona um pico nos custos que é claramente observado nas alternativas ADRC UERJ, ADRC 2 e Tratamento Tradicional, só que ocorrem em momentos distintos em cada caso. Nas alternativas ADRC 3 e 4 o custo permanece praticamente constante ao longo dos anos, variando de acordo com o número de sobreviventes na coorte a cada ano.

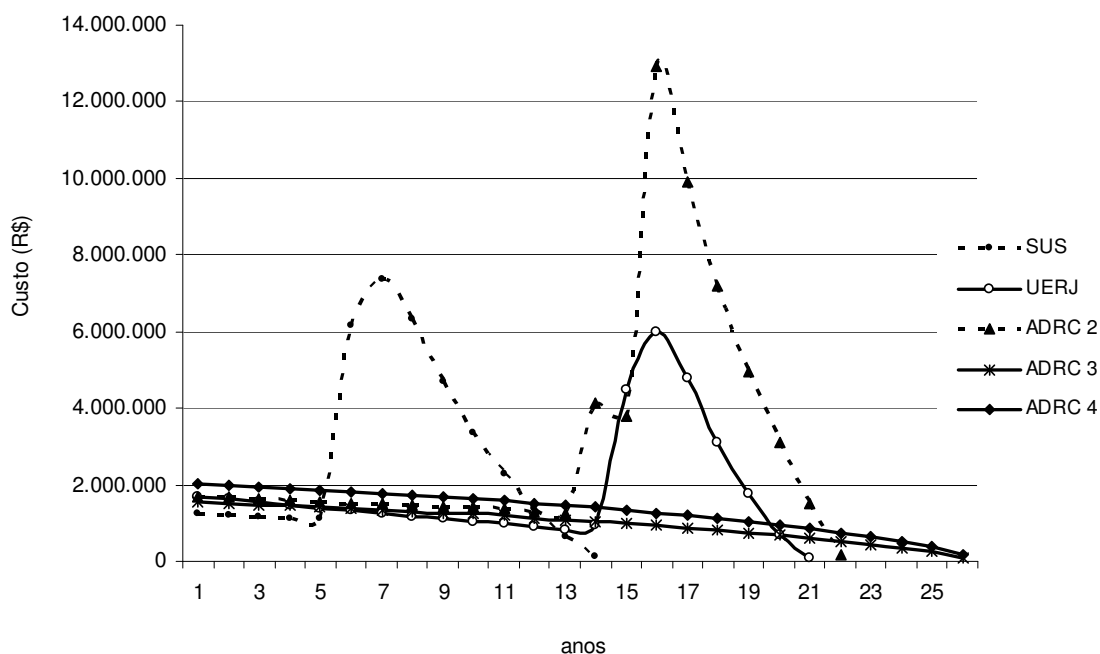


Figura 18 : Custos relativos a coortes hipotéticas de pacientes com idade média de 55 anos e DRC secundária a diabetes iniciando em N3.

A Tabela 44 sumariza os resultados deste estudo em termos dos benefícios proporcionados pelas alternativas analisadas e dos custos correspondentes.

Considerando a prática atual, ou seja, o tratamento oferecido pelo SUS através do Programa Hiperdia, o custo médio ao longo da vida de um paciente com 55 anos de idade e DRC em estágio 3 equivale a R\$ 38.200,99. O custo médio total do programa da UERJ por paciente foi estimado em 38.228,70. O ADRC 3 é a alternativa que apresenta o menor custo médio por paciente.

Tabela 44: Sumário dos resultados de efetividade e custos segundo alternativa para o ADRC na nefropatia diabética

Resultados	SUS	UERJ	ADRC 2	ADRC 3	ADRC 4
Anos livres de HD	5,6	14,6	15	50*	50*
Anos extras livres de HD versus Tratamento Tradicional (SUS)	---	9	9,4	44,4*	44,4*
Expectativa de vida (anos)	6,66	11,56	14,43	16,51	16,97
Anos de vida ganhos versus Tratamento Tradicional (SUS)	---	4,90	7,77	9,85	10,31
Expectativa de vida ajustada por QALY (QALYs)	4,52	8,44	12,70	14,53	14,94
QALYs ganhos versus Tratamento Tradicional (SUS)	---	3,92	8,18	10,01	10,42
Custo médio ao longo da vida por paciente (R\$)	38.200,99	38.228,70	67.273,03	25.786,25	34.507,06

*O horizonte de tempo da coorte hipotética de 1.000 pacientes com DRC secundária a DM com idade média de 55 anos, é na realidade de 26 anos, por causa da mortalidade decorrente da idade.

A Tabela 45 contém os mesmos resultados descontados a uma taxa de 5% ao ano para refletir a “preferência no tempo”, pois indivíduos preferem benefícios, inclusive benefícios de saúde, hoje mais do que no tempo futuro²³. Em termos de benefícios, verifica-se que as alternativas ADRC 3 e ADRC 4 são as mais penalizadas pelo desconto, pois conferem maior longevidade aos pacientes, quanto mais os benefícios se distanciam do presente, maior o fator de desconto aplicado. Esse mesmo efeito incorre também sobre os custos, dessa forma, a alternativa que apresenta o menor custo médio por paciente trazidos para o momento presente é o ADRC 3.

Tabela 45: Sumário dos resultados de efetividade e custos segundo alternativa para o ADRC na nefropatia diabética, descontados a uma taxa de 5% ao ano.

Resultados	SUS	UERJ	ADRC 2	ADRC 3	ADRC 4
Expectativa de vida (anos) com desconto de 5% a.a.	4,49	5,76	6,42	6,36	6,42
Anos de vida ganhos versus Tratamento Tradicional (SUS) com desconto de 5% a.a	---	1,27	1,93	1,87	1,93
Expectativa de vida ajustada por QALY (QALYs) com desconto de 5% a. a.	3,09	4,35	4,39	5,59	5,65
QALYs ganhos versus Tratamento Tradicional (SUS) com desconto de 5% a.a	---	1,26	1,30	2,50	2,56
Custo médio ao longo da vida por paciente (R\$) com desconto de 5% a.a.	26.792,04	22.040,93	35.081,19	16.266,77	21.609,99

As Figuras 19 e 20 ilustram a relação de custos médios por pacientes versus a efetividade das alternativas. Ambas ilustram com clareza que a alternativa dominante nesta análise é o ADRC 3, pois apresenta maior efetividade ao menor custo. Essa alternativa proporciona uma economia média da ordem de R\$ 10.525,27 por paciente e um incremento médio de 1,87 anos sobre a expectativa de vida com relação ao SUS.

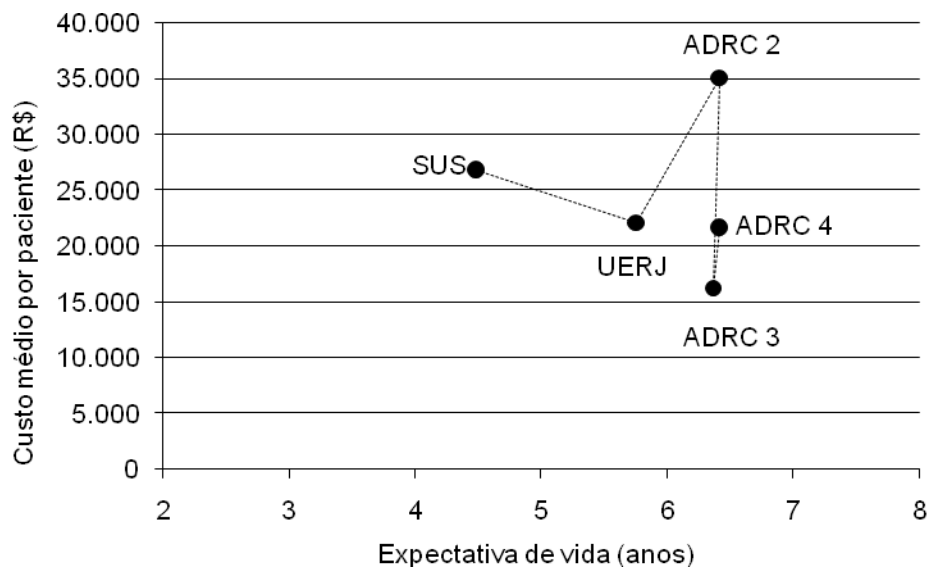


Figura 19: Custo médio por paciente ao longo da vida e efetividade das alternativas analisadas na nefropatia diabética (expectativa de vida em anos).

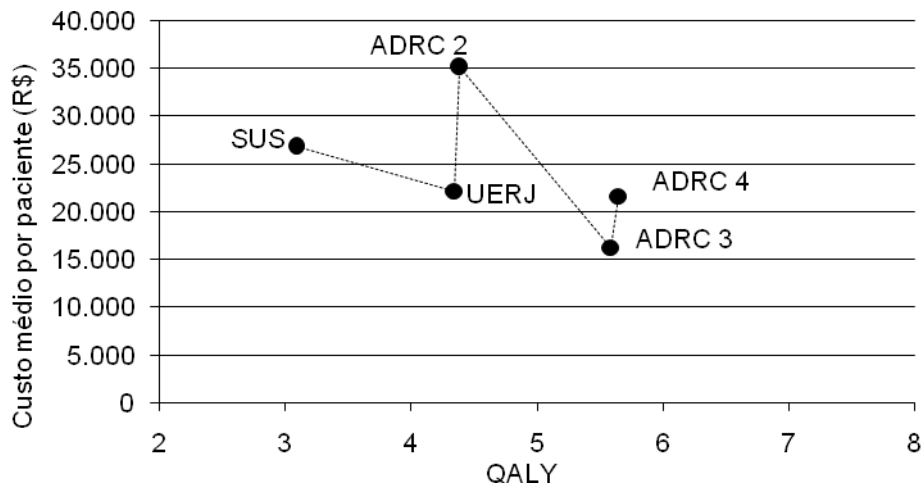


Figura 20: Custo médio por paciente ao longo da vida e utilidade das alternativas analisadas na nefropatia diabética (anos de vidas ajustados por QALY).

5.3.1 Razão de custo-efetividade

A razão de custo efetividade incremental expressa o valor adicional necessário para se atingir uma unidade extra de benefício em saúde de uma alternativa com relação à outra. A Tabela 30 apresenta os resultados deste estudo em termos razão de custo-efetividade incremental, tomando-se por referência o Tratamento Tradicional (SUS) e utilizando-se custos e benefícios descontados a uma taxa de 5% ao ano, descritos na Tabela 45.

Os resultados apresentados na Tabela 46 mostram que o custo médio adicional por paciente no ADRC 2 para cada ano extra sobre a expectativa de vida com relação ao SUS corresponde a R\$ 8.289,15. Por outro lado, as demais alternativas possibilitam economia de recursos em relação ao SUS para cada unidade de benefício extra, inclusive quando os anos extras são ajustados por QALY.

Tabela 46: Custos incrementais (ΔC), Efetividade Incremental (ΔE), e razão de custo-efetividade incremental ($\Delta C / \Delta E$) segundo alternativas para o ADRC na nefropatia diabética

Alternativa	ΔC (R\$)	ΔE		$\Delta C / \Delta E$ (R\$)	
		Expectativa de vida	QALY	Expectativa de vida	QALY
DRC UERJ	-4.751,11	1,27	1,26	-3.741,03	-3.770,72
ADRC 2	8.289,15	1,93	1,30	4.294,90	6.376,27
ADRC 3	-10.525,27	1,87	2,50	-5.628,49	-4.210,11
ADRC 4	-5.182,05	1,93	2,56	-2.685,00	-2.024,24

As Figuras 21 e 22 ilustram as razões de custo efetividade incremental das alternativas analisadas. Verifica-se pelos gráficos que o ADRC 2 é a única alternativa que acarreta em incremento de custos para cada unidade de benefício extra com relação ao Tratamento Tradicional. As demais alternativas proporcionam de fato o adiamento do estágio final da DRC, e, portanto têm seus custos diminuídos em relação ao SUS. Isto porque os custos com hemodiálise que são os mais altos ocorrem ou em um prazo menor de tempo como é o caso da UERJ, ou simplesmente não ocorrem. Ambas

alternativas ADRC 3 e ADRC 4 propiciam que os pacientes venham a óbito em decorrência da idade e da doença sem a necessidade de HD, com uma boa expectativa de vida.

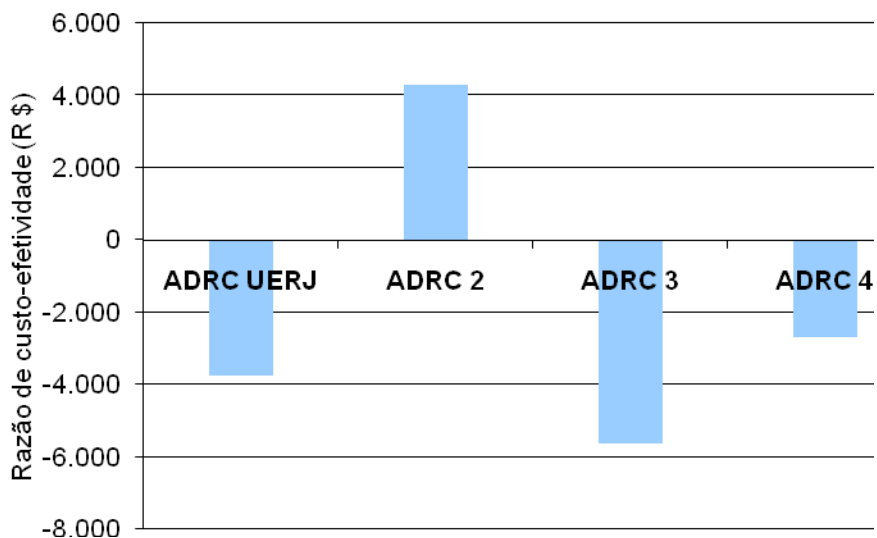


Figura 21: Razão de custo efetividade incremental das alternativas analisadas com relação ao Tratamento Tradicional (SUS) para a expectativa de vida em anos na nefropatia diabética.

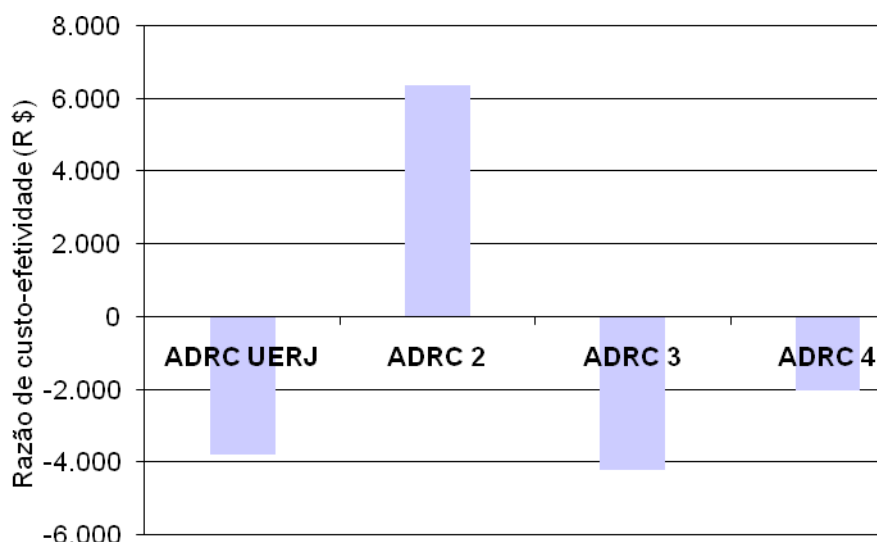


Figura 22: Razão de custo efetividade incremental das alternativas analisadas com relação ao Tratamento Tradicional (SUS) para a expectativa de vida em anos ajustados por qualidade (QALYs) na nefropatia diabética.

5.3.2 Análise de Sensibilidade

Considerando o valor de declínio do RFG igual a 1,8 ml/min nas alternativas ADRC 3 e 4, o tempo para chegada em N5 passaria a ser de 25 anos, neste caso, os pacientes da coorte hipotética iniciariam o programa de diálise após completar 80 anos de idade. Segundo a Tábua de Mortalidade do IBGE, a probabilidade de morrer após 80 anos de idade é igual a um. Dessa forma, sobre os pacientes que ainda restariam nas coortes ao final desses 25 anos, supôs-se que estes morreriam na metade do ano com a idade de 80,5 anos, portanto os custos com HD incidiriam em período de tempo de apenas seis meses. Nesta ocasião, só restaria 13,7% da coorte inicial no ADRC 3 e 16,25% no ADRC 4, que equivalem à proporção de pacientes para os quais incidiriam os custos com HD. Não houve alteração significativa na expectativa de vida, pois este seria de qualquer forma o último ano de vida da coorte em função da idade avançada. Os resultados da análise de sensibilidade podem ser verificados nas Figuras 23 e 24.

A razão de custo efetividade incremental do ADRC 3 com relação ao SUS ainda se mostrou vantajosa, pois cada ano extra de expectativa de vida significaria uma economia média de R\$ 9.234,36 por paciente (com desconto de 5% a. a.). No caso do ADRC 4, a razão de custo efetividade incremental para a expectativa de vida significaria uma economia média de R\$ 3.078,64 por paciente com relação ao SUS (com desconto de 5% a. a.). Ou seja, mesmo com os pacientes vivendo pelo menos 9 anos a mais que no SUS, as alternativas ADRC 2 e ADRC 3 ainda incorreriam em economia, isto porque o espaço de tempo em que haveria a necessidade de diálise seria muito reduzido. A análise de sensibilidade demonstrou a dominância do ADRC 3 em relação às outras alternativas analisadas.

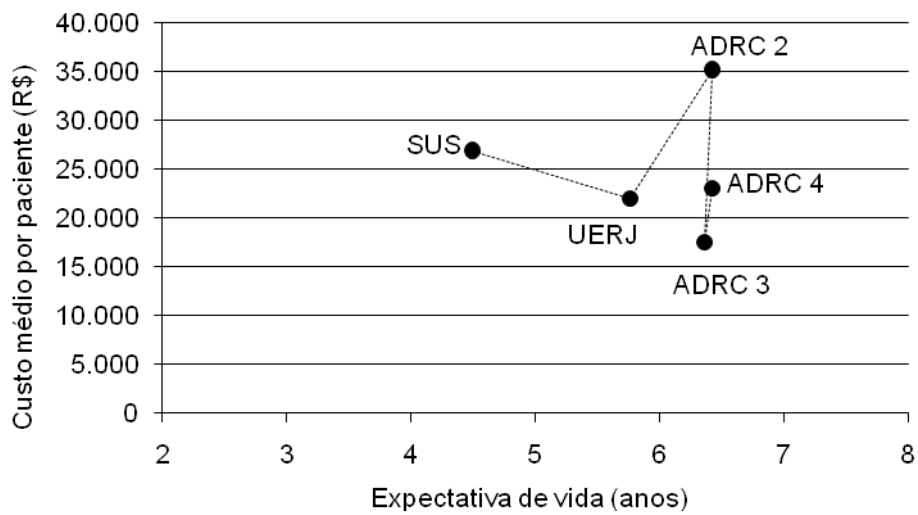


Figura 23: Análise de sensibilidade - Custo médio por paciente ao longo da vida e efetividade das alternativas analisadas (expectativa de vida em anos).

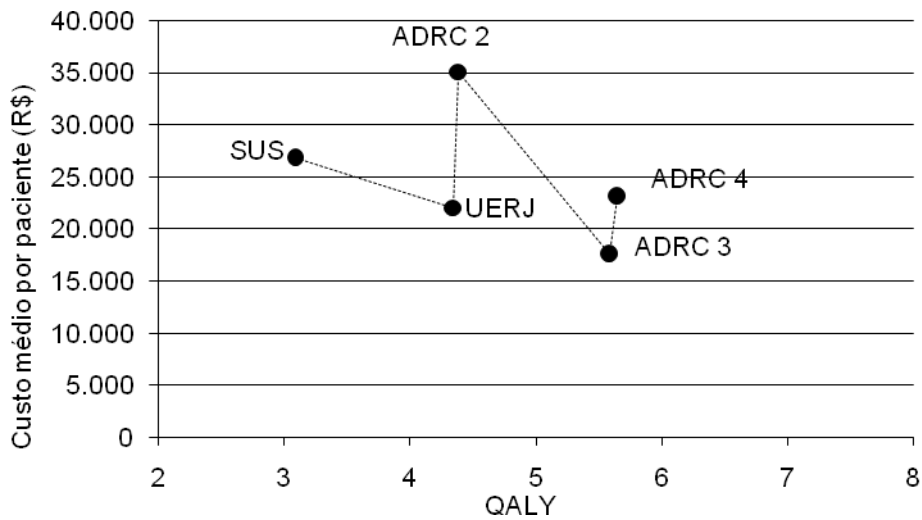


Figura 24: Análise de sensibilidade - Custo médio por paciente ao longo da vida e utilidade das alternativas analisadas (anos de vidas ajustados por QALY).

5.4 Estimativa de custo-efetividade na nefrosclerose hipertensiva

A Tabela 47 sumariza os resultados deste estudo em termos dos benefícios proporcionados pelas alternativas analisadas e dos custos correspondentes no caso da nefropatia hipertensiva. O tratamento oferecido pela UERJ em seu programa de adiamento teve seu custo médio ao longo da vida de um paciente com 55 anos de idade e DRC iniciando em N3 equivalente a R\$ 27.431,03. O custo médio total da outra alternativa avaliada foi de R\$ 28.400,39. O ADRC 5 apresenta o menor custo médio por paciente. A Tabela 48 contém os mesmos resultados descontados a uma taxa de 5% ao ano para refletir a “preferência no tempo”.

A relação de custo-efetividade incremental entre essas alternativas indica que não há custo incremental no ADRC 5 com relação à UERJ para cada unidade extra de benefício provido.

Tabela 47: Sumário dos resultados de efetividade e custos segundo alternativa para o ADRC na nefrosclerose hipertensiva

Resultados	UERJ	ADRC 5
Anos livres de HD	35,7	23,5*
Anos extras livres de HD (ref. UERJ)	---	12,1
Expectativa de vida (anos)	14,39	15,25
Anos de vida ganhos (ref. UERJ)	---	0,86
Expectativa de vida ajustada por QALY (QALYs)	14,39	13,41
QALYs ganhos (ref. UERJ)	---	-0,98
Custos ao longo da vida por paciente (R\$)	27.431,03	28.400,39

*O horizonte de tempo da coorte hipotética de 1.000 pacientes com DRC secundária a HA com idade média de 55 anos, é na realidade de 26 anos, por causa da mortalidade decorrente da idade.

Tabela 48: Sumário dos resultados de efetividade e custos segundo alternativa para o ADRC na nefrosclerose hipertensiva, descontados a uma taxa de 5% ao ano.

Resultados	UERJ	ADRC 5
Expectativa de vida (anos) com desconto de 5% a. a.	6,04	6,10
Anos de vida ganhos com desconto de 5% a. a.	---	0,06
Expectativa de vida ajustada por QALY (QALYs) com desconto de 5% a. a.	5,32	5,56
QALYs ganhos com desconto de 5% a. a.	---	0,24
Custos ao longo da vida por paciente (R\$) com desconto de 5% a. a.	17.605,25	15.929,02

As Figuras 25 e 26 ilustram a relação de custos médios por pacientes versus a efetividade das alternativas analisadas na nefrosclerose hipertensiva.

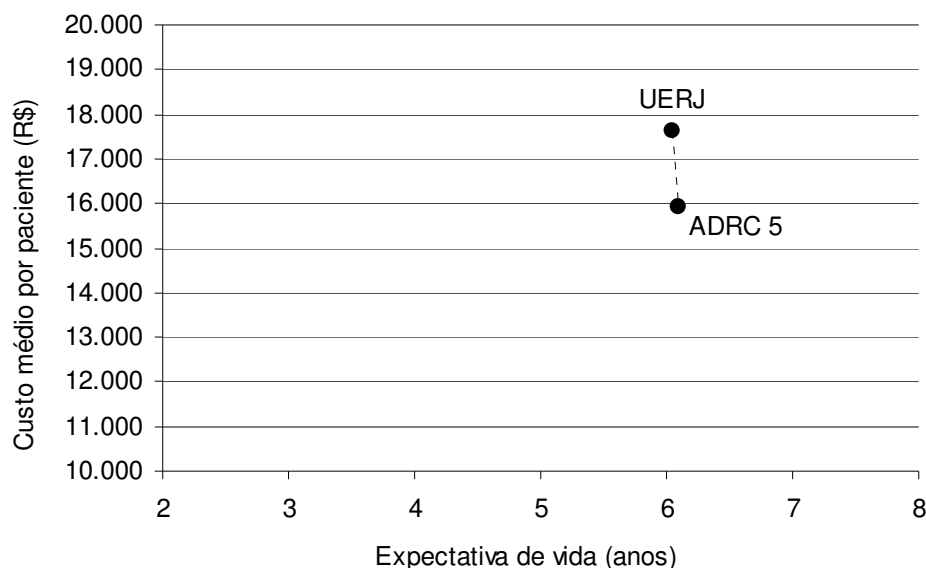


Figura 25: Custo médio por paciente ao longo da vida e efetividade das alternativas analisadas na nefrosclerose hipertensiva (expectativa de vida em anos).

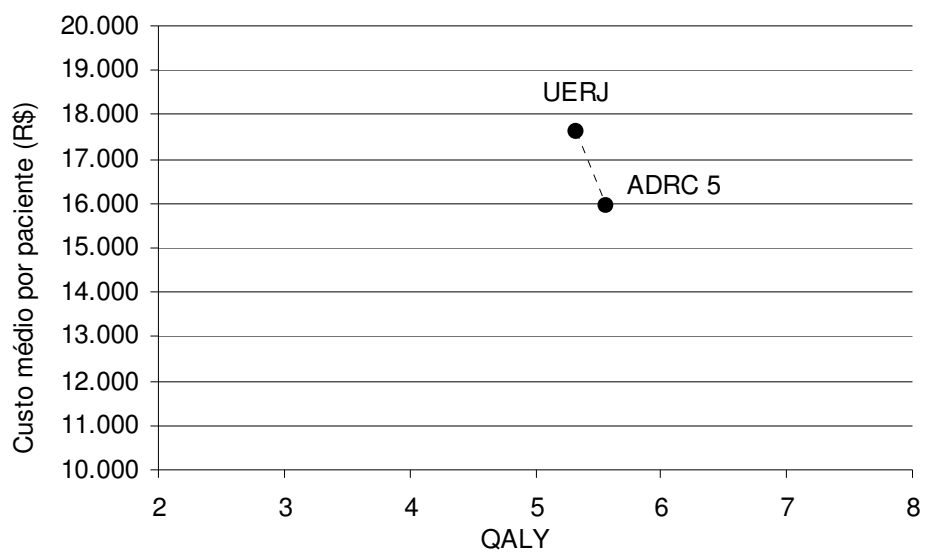


Figura 26: Custo médio por paciente ao longo da vida e efetividade das alternativas analisadas na nefrosclerose hipertensiva (QALY).

6. DISCUSSÃO

Com relação à epidemiologia da DRC no Brasil, verificou-se que não existe um sistema nacional de registro de dados confiáveis sobre a DRCT e que a informação sobre a DRC em estágios anteriores à fase dialítica é muito limitada¹⁷. Os dados epidemiológicos sobre a DRC em estágio terminal praticamente se restringem aos censos realizados anualmente pela SBN, que anualmente divulga seus resultados como a prevalência de pacientes em diálise, modalidades de tratamento dialítico, tipo de convênio, prevalência de viroses, etc. Os dados do Ministério da Saúde também estão restritos a esta fase da doença, sendo que a possibilidade de se medir prevalência e incidência de insuficiência renal crônica se dá exclusivamente por meio dos instrumentos administrativos de remuneração de procedimentos, no caso, a APAC. Em ambos os casos (SBN e MS), as estatísticas existentes se referem à parcela de pacientes com DRCT que teve acesso ao tratamento dialítico, portanto, são estimativas subestimadas para a prevalência de casos de DRCT no Brasil. O sistema Hiperdia fornece alguma noção sobre a prevalência de doença renal entre os pacientes hipertensos e diabéticos cadastrados no programa, no entanto, não há como saber o estágio da DRC ao qual o dado se refere.

A qualidade da informação do sistema que subsidia o programa Hiperdia é um aspecto importante para os seus dados possam servir de fato para os objetivos propostos e para subsidiar a realização de estudos como este. Um dos pontos críticos é que esse sistema depende da remessa de dados que não é realizada sistematicamente por todos os municípios brasileiros⁶⁵. Além disso, existem estudos que apontaram deficiências quanto à efetiva coleta dos dados clínicos previstos, e quanto à capacitação dos profissionais que utilizam o sistema^{55,57}. Além disso, sua cobertura ainda parece aquém daquela planejada ao início do programa, pois apesar de mais de 80% dos municípios terem aderido ao sistema até 2007, o número de pacientes cadastrados ainda representava apenas pouco mais de 30% da população considerada alvo, de hipertensos e diabéticos.

Pela análise das Políticas do Ministério da Saúde, é possível verificar que se estabelece pelo menos oficialmente no SUS, uma linha de cuidados integrais ao paciente portador de DRC^{19,20,58}. As ações clínicas na atenção básica estão estruturadas no campo da atenção aos pacientes portadores de hipertensão e diabetes, por meio do Programa Hiperdia. Existem diretrizes clínicas específicas publicadas para a prevenção da DRC no SUS, o que significa que existe um esforço gerencial por parte do Ministério da

Saúde no enfrentamento do problema. Essas diretrizes indicam que o controle da pressão arterial é indicado a todos os pacientes que fazem parte do grupo de risco (HA, DM e história familiar de DRC) e que sua intensidade varia de acordo com a presença de proteinúria, estabelecendo valores alvos de PA em cada caso. Recomenda-se ainda, a avaliação trimestral do RFG e o encaminhamento ao nefrologista para pacientes nos estágios 4 e 5. Com relação à dislipidemia, a terapia com estatinas deve ser considerada para aqueles pacientes com alto risco de DCV e para os pacientes com risco pelo escore de Framingham superior a 20% em um período de 10 anos⁷⁰. Apesar da publicação das diretrizes do MS no ano 2006, não se sabe o nível de difusão dessas informações e nem o nível de conhecimento dos profissionais de saúde do SUS sobre os procedimentos preconizados. Outra questão importante é a efetiva disponibilidade dos recursos para realização das condutas recomendadas.

Ainda com relação às Políticas do MS, um dos componentes é o acesso aos medicamentos essenciais e excepcionais. Nesse sentido, verifica-se a disponibilidade de medicamentos que possuem eficácia reconhecida para o controle da hipertensão e, por conseguinte, para o adiamento da fase terminal da DRC, como é o caso do Captopril. Do total de pacientes cadastrados no Hiperdia no ano de 2007, 84% encontrava-se em tratamento medicamentoso, com esquema de um, dois ou três medicamentos para a hipertensão ou com medicação hipoglicemiante⁵⁶. Também para o tratamento da hipertensão, recentemente foi incluída na Relação de Medicamentos Essenciais, a Losartana Potássica (ARA II), o que significa que este medicamento pode ser custeado com recursos SUS. Por outro lado, a estatina que é um medicamento de alto custo, sua dispensação no SUS é feita através do pelo Programa de Medicamentos Excepcionais, e ocorre mediante cadastro do paciente na SES com a apresentação de uma série de documentos antes de ser autorizada⁷².

Com relação à análise de custo-efetividade em si, objeto principal deste estudo, é preciso destacar que esta possui uma série de limitações. A principal delas, diz respeito aos padrões de efetividade utilizados, pela transferência direta de resultados de estudos clínicos realizados no exterior para subsidiar conclusões em nosso contexto. Essas arbitragens foram necessárias neste estudo, pelo fato de que em países desenvolvimento como o Brasil, praticamente inexitem informações sobre a efetividade de intervenções em saúde, ou mesmo, estudos clínicos realizados em nosso meio²³. Dessa forma, neste estudo, assim como em diversas outras ACE, a utilização de padrões externos para alimentar o modelo de análise de decisão foi inevitável.

As ACE de uma forma geral são muito mais criticadas com relação à qualidade da evidência médica em que foram baseadas, do que pela análise econômica em si. No julgamento de relevância dos estudos é necessário considerar o quanto a situação a ser avaliada se assemelha às condições dos estudos clínicos publicados. Além disso, é fundamental se levar em conta as características de um estudo clínico bem desenhado, e nesse sentido o aspecto mais importante a ser considerado é provavelmente a alocação randomizada dos pacientes nos grupos de tratamento e a existência de grupo controle²⁴. Em razão desta observação, houve a preocupação em se definir previamente os critérios de elegibilidade de estudos clínicos de acordo com a delimitação do problema, estabelecendo-se um protocolo para análise de estudos clínicos e meta-análises.

O ensaio clínico usado como padrão para o SUS na nefropatia diabética foi realizado com pacientes insulino dependentes, com faixa etária relativamente jovem (média de idade de 35 anos) quando comparada ao universo de pacientes assistidos no Hiperdia. Por outro lado, o estudo incluiu pacientes com valores basais de FG nos diversos estágios pré-dialíticos (entre N1 e N3), contemplando as faixas de interesse definidas no modelo de análise de decisão deste estudo. Considerando que o tipo de diabetes não é um fator prognóstico crítico para a progressão do dano renal, considerou-se viável a utilização deste padrão. Com relação à faixa etária dos pacientes, a mediana de idade observada para os pacientes cadastrados no Hiperdia em 2007 era aproximadamente 55 anos. Nesse sentido, a estimativa para o ritmo de filtração glomerular apresentado por Lewis et al (8,0 mL/min/ano)⁷⁴ é um padrão conservador para o SUS, pois em idades mais avançadas, esse ritmo de declínio de FG seria ainda mais acelerado.

O padrão adotado para o declínio do ritmo de filtração glomerular nas alternativas ADRC 3 e ADRC 4 na nefropatia diabética possui algumas limitações consideráveis que têm implicações para a conclusão sobre o benefício da incorporação do ARAII em maior escala no SUS. Isto porque o tempo de seguimento do estudo de Sengul et al foi muito reduzido para oferecer uma estimativa confiável para o declínio de filtração glomerular⁸⁰. Esses autores encontraram uma variação da média do RFG de 0,9 ml/min em um intervalo de 52 semanas (364 dias) de acompanhamento, portanto, uma taxa de declínio do RFG de 0,9 ml/min/ano. Mesmo com tal limitação, esse resultado foi utilizado como padrão devido à escassez de ensaios que analisam a taxa de declínio do RFG em pacientes com nefropatia diabética em uso de ARA II + IECA. Em uma abordagem conservadora com relação ao tratamento tradicional, esta limitação foi devidamente analisada mediante análise de sensibilidade, na qual o parâmetro adotado

foi duplicado em seu valor e testado. Considerando ainda o fato de que o tempo reduzido deste ensaio não foi suficiente para a verificação da ocorrência de óbitos, então houve a necessidade de extrair esse padrão de outro estudo. O estudo selecionado neste caso foi o de Barnett et al⁷⁴ cujos tratamentos avaliados incluíam o uso de IECA e ARAII, condição semelhante à definida como ADRC 2 e ADRC 3.

Ainda sobre o estudo de efetividade na DRC secundária ao diabetes, verificou-se à luz das evidências recentes, que as estatinas não apresentam benefícios relacionados à desaceleração do declínio do ritmo de filtração glomerular, no entanto, esse medicamento demonstrou eficácia na diminuição de óbitos por DCV em pacientes com DRC em estágios pré-dialíticos. A estimativa para a redução de óbitos com o uso de estatinas foi extraída de uma metanálise⁸⁰ recente que obedeceu a todos os critérios de elegibilidade para aplicação neste estudo. Dessa forma, o padrão adotado na análise de decisão para representar os benefícios decorrentes do uso de estatinas sobre a mortalidade por DCV (incorporados às alternativas ADRC 2 e ADRC 4), foi considerado adequado. Este padrão se aplica às condições clínicas estabelecidas inicialmente: DRC associada a hipertensão ou ao diabetes em estágios pré-dialíticos com faixa etária compatível à dos pacientes do Hiperdia.

O Programa da UERJ foi a única alternativa para a qual se pôde estabelecer um padrão de efetividade proveniente de dados clínicos de pacientes que fazem parte do contexto abrangido por esta análise. No entanto, trata-se de um serviço de referência que possui recursos que vão além dos oferecidos pelo SUS na atenção básica (Hiperdia). Os dados disponibilizados para este estudo permitiram o cálculo de estimativas para a taxa de declínio de FG e para a taxa de mortalidade nos estágios pré-dialíticos da DRC.

Um parâmetro importante neste estudo e que teve implicações significativas sobre o resultado das alternativas que na simulação das coortes alcançaram o estágio dialítico na nefropatia diabética, foi a taxa de mortalidade utilizada nos seis primeiros meses de diálise no SUS. Com base em estudos recentes, pressupôs-se que os pacientes são encaminhados para HD sem preparo prévio, e que o início do tratamento ocorre na maioria das vezes em caráter de emergência. Já no caso da UERJ, por se tratar de um programa realizado em um ambulatório especializado em nefrologia, com uma série de recursos extras, incluindo o suporte psicológico e nutricional, aplicou-se uma taxa de mortalidade nos seis primeiros meses de HD inferior à aplicada no SUS. O padrão

utilizado foi extraído de um estudo recente⁹⁵, que avaliou a sobrevida de pacientes diabéticos que iniciaram diálise no EUA entre os anos de 1996 e 2004.

Os resultados deste estudo mostram que o Tratamento Tradicional em termos de sua efetividade potencial proporciona a um paciente com nefropatia diabética com diagnóstico de DRC em N3, cerca de 5,6 anos de vida sem necessidade de procedimento de TRS. O Programa da UERJ proporciona 9 anos a mais que o SUS fora do estágio 5 da DRC. Dessa forma, a média de sobrevida sem diálise atribuída a cada ano de tratamento no ADRC UERJ corresponde a 0,62 anos. O ADRC 2 propicia 9,4 anos a mais que o SUS sem necessidade de diálise. Nesse sentido, a UERJ mostrou uma efetividade melhor que o Hiperdia, mas aquém das melhores alternativas.

A utilização de ARA II em uso combinado com IECA para o controle pressórico (ADRC 3 E ADRC 4) é uma estratégia que proporciona 44,4 anos ganhos sem necessidade de TRS com relação ao uso de IECA isolado, que é o tratamento oferecido pelo SUS. Portanto, a média de sobrevida sem diálise atribuída a cada ano de tratamento nas alternativas ADRC 3 e ADRC 4 corresponde a 0,88 anos. As melhores alternativas proporcionam aos pacientes uma média de 50 anos sem necessidade de diálise. Nas populações adultas, isto pode significar tempo suficiente para extrapolar a expectativa de vida da população brasileira. Portanto, isto não significa necessariamente que o tempo de 50 será usufruído por estes pacientes, mas que os mesmos podem durante o restante de suas vidas não evoluírem para o estágio de falência renal.

A análise de sobrevida do pacientes nas alternativas avaliadas, verificada através da simulação de coortes hipotéticas de pacientes com nefropatia diabética, mostrou que no SUS a entrada precoce na hemodiálise afeta bastante a sobrevida dos pacientes. Nessa situação, diferentemente do que ocorre na UERJ, o suposto é que a entrada na HD ocorre em caráter de emergência, sem o devido referenciamento previsto nas diretrizes do MS. Isto porque, vários estudos indicaram este cenário^{89,90}. O Programa da UERJ por sua vez, devido à preparação prévia para a HD de seus pacientes apresenta uma curva de sobrevida menos acentuada neste momento da DRC (Figura 18). Por outro lado, os pacientes do ADRC 3 e 4, como não chegam a entrar em N5, tem seu padrão de mortalidade dependente apenas do risco da doença obtido na literatura e da idade de acordo com a Tábua de Mortalidade do IBGE⁸⁸. Ambas as coortes se extinguem somente no vigésimo sexto ano da simulação, enquanto que no SUS isto ocorre no décimo quarto ano e na UERJ no vigésimo primeiro ano.

A expectativa de vida é uma medida efetividade que incorpora o padrão de mortalidade adotado para caracterizar as alternativas avaliadas em cada caso. Sobre esse aspecto, verificou-se que um paciente com DRC secundária ao diabetes com DRC em N3 e idade de 55 anos, teria uma expectativa de vida no SUS de 6,66 anos. Em termos de efetividade incremental, o ADRC UERJ proporciona em média 4,90 anos a mais de expectativa de vida que o SUS. O ADRC 2 proporciona em média um aumento sobre a expectativa de vida do SUS de quase oito anos. O ADRC 3 e o ADRC 4 propiciam um incremento médio de 9,85 e 10,31 anos sobre a expectativa de vida no SUS, respectivamente.

Um ponto de inconsistência nesse estudo é que a taxa de mortalidade verificada na UERJ é maior do que o padrão que foi utilizado no SUS. Dessa forma, na UERJ expectativa de vida é de 11,56 anos e apenas 38,28% dos pacientes que entram no programa em N3 chegariam a necessitar de diálise, porque o restante da coorte já viria a óbito antes disso. No caso do ADRC 2, estratégia bastante similar à UERJ em termo de recursos e devido a presença de estatina, verificou-se que 64,18% dos pacientes chegam à diálise. As taxas de perda de função renal são similares nos dois casos, o padrão de mortalidade é que se mostra muito elevado no caso da UERJ comparado ao padrão que foi reportado na literatura.

As alternativas ADRC 3 e ADRC 4 proporcionariam que os pacientes chegassem aos 71 anos de idade, conferindo um incremento de cerca de dez anos sobre a expectativa de vida no SUS. Quando a expectativa de vida é ajustada por qualidade (QALY) observa-se que as melhores alternativas (ADRC 3 e 4) proporcionam cerca de 10 QALYS extras com relação ao SUS. A UERJ com suas características de atenção integral e humanizada apresenta um incremento da ordem de 3,92 QALYS com relação ao SUS.

Com relação à etapa de estimativa de custos, este trabalho se baseou em grande parte no modelo preliminar⁹⁸ realizado por um grupo de trabalho que teve à época, condições técnicas e metodológicas de identificar e mensurar os principais recursos utilizados no processo de atenção aos pacientes portadores de DRC, tanto no Programa da UERJ quanto no SUS. Trata-se de um processo complexo, de forma que, replicá-lo integralmente neste estudo implicaria em reunir novamente estes especialistas e reconsiderar o modelo inicial. Essa possibilidade extrapolava as condições de realização deste trabalho. Dessa forma, o modelo foi aperfeiçoado no que diz respeito aos recursos utilizados no Tratamento Tradicional e os custos foram todos atualizados com base na

Tabela de Procedimentos do SUS¹⁰⁰ e nos preços de medicamentos divulgados pela Anvisa⁹⁹. Tendo em vista a perspectiva do SUS, foram considerados no modelo apenas custos diretos (medicamentos, exames laboratoriais, procedimentos, consultas, etc). Sabe-se que os valores pagos pelos procedimentos no SUS são inferiores aos custos reais desses procedimentos e inclusive que a própria defasagem dos valores pagos pelo SUS têm sido objeto ampla discussão. No entanto, diante da escassez de estudos de avaliação de custos, uma proposta viável nos estudos de custo-efetividade é a utilização das tabelas de pagamentos³⁸. Em uma análise econômica o ideal seria a utilização do custo de oportunidade, pois as tabelas de reembolso não refletem custos econômicos e sim contábeis, no entanto, a abordagem pragmática para estimar custos econômicos é trabalhar com preços de mercado ou valores de reembolso¹⁰⁸. Dessa forma, justifica-se o método utilizado para estimar os custos da atenção nas alternativas avaliadas. Ressalta-se ainda, que o padrão de utilização de medicamentos no SUS por pacientes hipertensos e diabéticos foi baseado no Sistema Hiperdia, que como apontado anteriormente possui problemas de cobertura, de forma que, os custos estimados para o Tratamento Tradicional apresentados certamente estão comprometidos devido à qualidade da informação.

Com relação aos preços de medicamentos, a limitação da fonte utilizada é que ela não reflete exatamente o valor de aquisição pelo SUS, que pode variar de região para região já que a compra é descentralizada. Considerando que o preço de medicamentos utilizados nesta análise corresponde ao teto de preço pelo qual um laboratório ou distribuidor de medicamentos pode comercializar no mercado brasileiro um medicamento que produz, conclui-se que os custos com medicamentos nesse estudo foram superestimados, tendo em vista que os valores de aquisição seriam menores devido ao processo licitatório exigido para as compras públicas.

Ao se relacionar as dimensões custo e efetividade no caso da nefropatia diabética e aplicando-se uma taxa de desconto de 5% ao ano, verificou-se que, mesmo com uma carteira de recursos técnicos bem maior do que a que foi dimensionada para o Programa Hiperdia, o ADRC UERJ apresenta uma economia de R\$ 3.741,03 para cada ano de vida adicional ao SUS. Apesar de ser a única alternativa neste estudo que não foi avaliada em termos de sua efetividade potencial (portanto, acaba sendo penalizada por isto), ela se mostrou eficiente com relação ao Tratamento Tradicional. É preciso ressaltar que o programa da UERJ enfrenta questões da realidade que não foram abrangidas pelas demais alternativas, como a adesão aos medicamentos e procedimentos

prescritos e o abandono de pacientes, sendo que este último é da ordem de 13,7%. As demais alternativas têm padrões que representam o melhor desempenho que elas poderiam ter (efetividade potencial), mas que na prática, seriam consideravelmente inferiores aos colocados aqui. Os recursos técnicos presentes no ADRC UERJ são fundamentais para o manejo dos pacientes com DRC, principalmente na fase de preparação para o encaminhamento para HD.

Em uma análise isolada das estratégias similares (ADRC 2 e ADRC UERJ), ambas compostas por procedimentos eficazes para o adiamento da DRCT com a presença de controle da dislipidemia com o uso de estatinas, verifica-se que existe uma diferença enorme com relação aos custos entre ambas para um incremento similar em termos de efetividade com relação ao SUS. Nos dois casos a entrada para a hemodiálise ocorre na mesma época, com a diferença de que no ADRC UERJ adentram esta fase da DRC cerca da metade da quantidade dos pacientes o que diminui seus custos com relação ao ADRC 2 (Figura 18). Conforme foi destacado anteriormente, a mortalidade observada na UERJ é muito alta com relação aos padrões da literatura, de modo que a economia que existe para cada unidade incremental de efetividade (Figuras 21 e 22) só se verifica devido a isso, pois um contingente menor de pacientes inicia a hemodiálise.

Outra observação relevante que permite uma reflexão sobre o custo-efetividade da estatina é a comparação do ADRC 3 e 4. O ADRC 4, que é equivalente ao ADRC 3 acrescido estatina, demonstrou um de incremento de apenas 0,06 anos sobre a expectativa de vida em relação ao ADRC 3, com um custo adicional de pelo menos 30%.

As Figuras 19 e 20 mostram com clareza que a estratégia dominante na prevenção da progressão da nefropatia diabética, ou seja, aquela que oferece o maior benefício ao menor custo é o ADRC 3 (IECA+ARA II). Ao invés apresentar custos adicionais para cada ano de vida extra com relação ao SUS, o ADRC 3 apresentou uma economia da ordem de R\$ 5.628,49 por paciente. Quando a expectativa foi ajustada por qualidade, essa economia passou a ser de R\$ 4.210,11. Isso se deve ao padrão utilizado para caracterizar a progressão da doença (declínio anual de FG) nesta alternativa, que faz com que todos os anos disponíveis aos pacientes prescindam da necessidade de HD. Dessa forma, os custos do período dialítico que são mais altos não são incorporados nesta alternativa. Isto significa, em princípio, que a incorporação de ARA II em larga escala proporcionaria uma maior expectativa de vida aos pacientes com mais qualidade,

devido aos seus efeitos de desaceleração da progressão da DRC na nefropatia diabética. As alternativas ADRC 3 e 4 apresentam incrementos significativos com relação à efetividade do SUS, mesmo quando os benefícios são descontados ao valor presente.

Por fim, foi realizada análise de sensibilidade para verificação da robustez dos resultados da ACE para a DRC secundária ao diabetes considerando situações menos favoráveis para a intervenção dominante (abordagem conservativa). O ponto que foi considerado mais crítico nesta análise foi o marcador da progressão da DRC utilizado no ADRC 3 e ADRC 4. Verificou-se que mesmo quando a progressão da DRC foi piorada no ADRC 3, utilizando-se o dobro do valor da taxa de declínio de FG considerada inicialmente, essa alternativa se manteve dominante proporcionando economia de recursos quando comparada ao SUS. Isto porque, nesta hipótese a necessidade de HD ocorre bem próxima ao final da vida dos pacientes.

Com relação à expectativa de vida observada nas alternativas que incluem o uso de ARA II, verificou-se que os achados deste estudo são compatíveis aos encontrados em outras análises de custo-efetividade publicadas na literatura. Palmer et al¹⁰⁹ verificaram uma expectativa de vida semelhante à encontrada neste estudo no uso de Ibersartan mais anti-hipertensivos convencionais no controle da nefropatia (10,37 anos com desconto de 5% a. a.). Neste caso, a coorte de pacientes que foi simulada no modelo de análise contemplava uma faixa etária superior, em torno de 65 anos. Outros autores verificaram uma expectativa de vida de 14,75 anos com o uso precoce do Irbesartan em pacientes hipertensos com diabetes do tipo 2 e microalbuminúria¹¹⁰.

Portanto, de acordo com os resultados desse estudo, na nefropatia diabética a atenção fornecida pelo SUS se mostra insatisfatória e não custo-efetiva, tendo em vista a entrada precoce em HD e a baixa expectativa de vida proporcionada aos pacientes a um custo muito elevado (o segundo maior verificado neste estudo).

No caso da nefrosclerose hipertensiva não foi possível estabelecer os parâmetros do modelo de análise para todas as alternativas avaliadas devido à escassez de estudos na literatura que caracterizem a evolução clínica da doença neste caso. Isso provavelmente se deve ao fato de que grande parte dos pacientes com DRC evolui com hipertensão arterial secundária à doença renal, o que dificulta a distinção desse grupo dos pacientes com nefrosclerose hipertensiva. No entanto, foi possível estabelecer duas alternativas dentre aquelas definidas inicialmente, uma composta por procedimentos de adiamento da DRCT estabelecendo o controle pressórico com IECA (adiamento simplificado) e outra

referente ao Programa da UERJ. No que diz respeito ao declínio de FG, a UERJ apresentou uma estimativa melhor entre os pacientes hipertensos do que a do padrão adotado no ADRC 5, proporcionando assim, que os pacientes da coorte hipotética não necessitassem de hemodiálise na simulação. Apesar disso, novamente o programa da UERJ apresentou uma taxa de mortalidade superior à definida como padrão, o que impactou negativamente as medidas de efetividade, tais como expectativa de vida e QALY. Neste caso, o ADRC 5 foi a alternativa dominante, apresentando uma quantidade maior de benefícios a um menor custo. É importante ressaltar que a diferença observada entre as alternativas é pequena (0,06 anos para expectativa de vida e 0,24 para QALY com desconto de 5% a. a. a favor do ADRC 5), de forma que a UERJ se mostra bastante próxima da eficácia verificada na literatura^{81,82}, quando analisados os casos de nefrosesclerose hipertensiva.

A ausência de dados epidemiológicos a respeito da DRC nos estágios pré-dialíticos impossibilitou a realização de simulações de custos e de benefícios de diferentes possibilidades de manejo clínico da doença a partir de coortes hipotéticas que representassem a distribuição da doença no País. Isto tornaria o modelo de análise mais sofisticado na predição de custos e benefícios ao longo do tempo. Por esta razão, a simulação de coortes foi feita de uma forma simplificada estabelecendo-se algumas condições clínicas fixadas a todos os pacientes hipotéticos, conforme apresentado.

O presente estudo se mostra relevante pelo fato que de a maioria das avaliações econômicas publicadas sobre a doença renal crônica são voltadas para a fase terminal da doença, em geral, comparando a razão de custo-efetividade das diferentes modalidades de diálise. Em uma busca realizada na base de estudos de avaliação econômica do Centre for Reviews and Dissemination (National Institute for Health Research) da Universidade de York, com a utilização de termos com vistas a identificar avaliações semelhantes a esta foram localizados apenas 10 estudos sobre tecnologias para a prevenção da progressão da DRC, em geral, comparando diferentes classes de anti-hipertensivos e abrangendo apenas duas alternativas de escolha. Esta base de dados é uma fonte importante sobre ACE e possui rotinas definidas de busca por artigos no MEDLINE e publicações da literatura cinza referentes às agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde. Ela possui mais de 24.000 avaliações econômicas em sua base, sendo que cerca de 7.000 delas foram classificadas e avaliadas com relação à sua qualidade¹¹¹.

7. CONCLUSÃO

De acordo com os referenciais metodológicos para a realização de uma análise de custo-efetividade, o primeiro passo é a problematização, que envolve a descrição da doença, do ponto de vista clínico e do ponto de vista epidemiológico no contexto pretendido³⁸. Essas etapas são fundamentais para fornecer subsídios para a construção do modelo de análise de decisão, que é a espinha dorsal de uma ACE. Neste trabalho, realizou-se uma descrição sintética da História Natural da DRC e uma avaliação dos seus fatores prognósticos, que forneceram os insumos para a eleição das tecnologias que compuseram as alternativas avaliadas. Os estudos avaliados sobre os fatores de risco para a progressão da DRC mostraram que a dislipidemia e a pressão alta são fatores prognósticos muito relevantes. Dessa forma, a análise de decisão foi construída adotando como pilares de efetividade para o ADRC o controle desses agravos, abrangendo alternativas que contemplassem uso de medicamentos antihipertensivos e hipolipemiantes. Este estudo optou por analisar quais seriam os benefícios e os custos adicionais decorrentes de programas voltados para o ADRC baseados nas diretrizes clínicas e evidências recentes e da difusão secundária desses programas no SUS com o uso disseminado de tecnologias como o ARA II e estatinas para pacientes com DRC associada à hipertensão e ao diabetes. As alternativas estudadas foram: Tratamento Tradicional do SUS com o uso de IECA para o controle pressórico; ADRC 2, como uma estratégia voltada para a prevenção da progressão da DRC compatível com as diretrizes clínicas da SBN e NKF com o uso de IECA para o controle pressórico e de estatinas para o controle da dislipidemia; ADRC 3, compatível com as diretrizes clínicas da SBN e NKF com o uso de IECA adicionado do ARA II para o controle pressórico; ADRC 4, similar ao ADRC 3 com o acréscimo de estatina. O Programa da UERJ foi uma alternativa avaliada como um referencial para o SUS de um programa que oferece cuidado integral ao paciente portador de DRC com a orientação de profissionais de diversas especialidades, além da presença do médico nefrologista. Além disso, este programa proporciona acesso a um conjunto maior de medicamentos diferente dos oferecidos pelo Hiperdia (inclusive estatina) e também a um conjunto mais extenso de exames laboratoriais para o monitoramento da evolução da doença.

Este estudo demonstrou ser possível a realização de uma análise de custo-efetividade para avaliação de diferentes propostas para o adiamento da fase terminal da doença renal crônica associada ao diabetes, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, ainda que com algumas limitações. A principal delas se refere à necessidade de avaliar as

práticas atuais no SUS a partir da efetividade potencial das tecnologias utilizadas, considerando os dados disponíveis na literatura médica internacional. Os padrões adotados neste estudo para avaliar as alternativas voltadas para o ADRC foram baseados em evidências qualificadas, que na medida do possível se adequaram às condições estabelecidas inicialmente no modelo de análise de decisão. Os principais fatores que afetam a transferência direta de resultados clínicos para outros contextos são as diferenças demográficas e epidemiológicas existentes e as possíveis diferenças quanto às convenções e práticas clínicas entre os sistemas e os profissionais de saúde²³. Sobre esse aspecto, os resultados do programa da UERJ funcionaram como um contraponto para avaliar os resultados das alternativas, pois se baseiam em dados clínicos de pacientes assistidos em condições que em princípio, são mais favoráveis que o Hiperdía, por se tratar de um serviço de referência que funciona em um ambulatório especializado e de ensino médico.

A análise por intenção de tratar foi considerada em princípio, um procedimento desejável nos ensaios clínicos pesquisados, pois esta abordagem incorpora os seguintes aspectos: a adesão ao tratamento e o efeito de possíveis abandonos. No entanto, essa característica não estava presente em todos os ensaios clínicos utilizados neste estudo. Dessa forma, a adesão ao tratamento, que é um aspecto fundamental no tocante à efetividade de intervenções em saúde, não foi devidamente incorporada nesta análise.

Com base nos padrões utilizados para caracterizar a efetividade das alternativas avaliadas, verificou-se que a principal tecnologia presente no SUS para o controle da hipertensão arterial, o IECA Captopril possui eficácia para a desaceleração da progressão da DRC, mas que seu uso associado ao ARA II se mostra potencialmente mais efetivo em retardar a chegada de pacientes ao estágio final da doença proporcionando uma expectativa de vida maior e sem necessidade de diálise. A utilização dessa associação como estratégia para o controle da pressão arterial em pacientes com DRC secundária ao diabetes se mostrou custo-efetiva, sinalizando economia de recursos e incremento de qualidade de vida com relação à prática atual. No entanto, outros estudos clínicos são necessários para confirmar este benefício, pois o padrão adotado foi proveniente de um estudo com tempo de seguimento considerado insuficiente para caracterizar os efeitos renoprotetores da associação de IECA com ARA II sobre a nefropatia diabética. Conforme verificado, a Losartana Potássica foi recentemente incluída na RENAME, mas sem indicações específicas¹⁰¹. Ainda são necessárias mais evidências que subsidiem a difusão ampla do seu uso associado ao

Captopril no controle da pressão arterial com a perspectiva do adiamento da fase terminal da DRC. Ainda assim, os achados desse estudo foram compatíveis com outros estudos no que diz respeito ao aumento da expectativa de vida com o uso do ARA II na nefropatia diabética.

As estatinas por sua vez, não demonstraram custo-efetividade quando se avaliou como desfecho a redução de óbitos. Trata-se de um medicamento de alto custo que ao ser simplesmente incorporado a um programa completo de ADRC (como é o caso do ADRC 3) não acarretaria em benefícios que justifiquem seus custos na redução de óbitos em estágios pré-dialíticos da nefropatia diabética. A efetividade incremental proporcionada por este medicamento seria de menos de meio ano sobre a expectativa de vida comparada a um programa já completo em termos de atenção integral ao paciente com DRC. Portanto, tendo em vista as práticas atuais, entende-se que a Sinvastatina deve permanecer no âmbito do Programa de Medicamentos Excepcionais e com critérios bem definidos sobre sua indicação, já explicitadas nas diretrizes do Ministério da Saúde.

A ausência de dados no âmbito nacional sobre a efetividade do programa Hiperdia com relação à preservação da função renal em pacientes hipertensos e diabéticos portadores de DRC é uma questão que ainda permanece em aberto. O estudo não forneceu subsídios suficientes para identificar as barreiras operacionais que possam afetar a efetividade desse programa no SUS. Ainda permanece a hipótese de que esta efetividade possa estar sendo prejudicada pela falta de adesão dos pacientes ao tratamento oferecido, pela descontinuidade do tratamento, por falhas no fornecimento de medicação, ou mesmo pela dificuldade de encaminhamento para especialista em nefrologia no momento mais adequado para o devido acompanhamento da DRC. Nesse aspecto, apesar do esforço empenhado neste trabalho, é importante ressaltar a completa escassez (que quase beira a ausência) de dados epidemiológicos, clínicos, de efetividade e de custo sobre o problema em questão, fatores que interferem sobre as condições para realização de estudos de avaliação, além do próprio planejamento e gestão em saúde pública.

Este trabalho teve por intenção abordar também a DRC associada à hipertensão. Entretanto, os estudos clínicos pesquisados não continham dados suficientes para caracterizar os padrões de efetividade nessas condições clínicas em todas as alternativas definidas no modelo de análise de decisão. De qualquer forma, a partir dos dados

analisados, o Programa da UERJ se mostrou não muito distante de uma efetividade potencial estimada pelos estudos disponíveis na literatura.

Outra limitação importante neste estudo diz respeito ao modelo de utilização de recursos e, por conseguinte, à estimativa de custos. O trabalho contemplou a abordagem pragmática para o levantamento de custos baseada nos valores de reembolso, tendo em vista a perspectiva do Sistema Único de Saúde. Superada esta limitação, concluiu-se ainda, pela necessidade de se melhorar o modelo de utilização de recursos, de modo aproximá-lo ainda mais das práticas adotadas no Hiperdia, e também no Programa da UERJ. Os dados presentes no Hiperdia possibilitaram apenas o dimensionamento da utilização de medicamentos, faltando informações sobre o consumo de consultas, exames laboratoriais e hospitalizações. Estudos futuros que abordem o relacionamento de diferentes bases de dados referentes à produção ambulatorial e hospitalar do SUS podem auxiliar nesta tarefa.

De forma geral, conclui-se que a composição de programas voltados para o adimamento da DRCT no SUS, tomando por base os procedimentos preconizados pela SBN e pela diretriz norte-americana, não acarretaria em custos extras ao sistema comparados à aqueles que já ocorrem em função da necessidade precoce de diálise dos pacientes atendidos no SUS. O exemplo da UERJ demonstra que é possível alcançar a eficiência no cuidado em uma prática multidisciplinar voltada para a diminuição dos danos da DRC. Em razão de suas características de cuidado interdisciplinar, privilegiando práticas não fragmentadas de forma a propiciar aos pacientes um cuidado integral, é relevante pontuar que o tratamento oferecido pelo Programa da UERJ se constitui por si como uma tecnologia de cuidado, com protocolos escritos, registros dos dados e devido acompanhamento dos pacientes. Isto tudo faz parte de conjunto de práticas que potencializam o benefício das tecnologias duras, neste caso, os medicamentos.

Endetende-se, portanto, que a simples disponibilização dos medicamentos de eficácia reconhecida para o ADRC não é suficiente como estratégia para promoção do cuidado adequado aos pacientes portadores de DRC. A abordagem multidisciplinar é um aspecto relevante assim como o encaminhamento planejado dos pacientes para as chamadas terapias renais substitutivas. As possíveis limitações para difusão secundária de programas completos de ADRC no SUS não seriam exatamente de ordem financeira, mas estariam provavelmente relacionadas à escassez de recursos humanos, considerando a importância da natureza multidisciplinar do processo de atenção.

Mesmo diante das limitações dos resultados desse estudo, foi possível verificar que o processo de atenção fornecido no SUS para portadores de DRC não é satisfatório, tendo em vista a entrada precoce em HD em condições não planejadas, sem um acompanhamento prévio voltado para a redução dos danos da doença, acarretando em um tempo menor de sobrevida. Destacam-se alguns pontos que precisam ser melhorados:

- Realização efetiva do diagnóstico na atenção básica dos casos de DRC associada a hipertensão e diabetes em estágios assintomáticos, para que as intervenções com vista ao ADRC possam ser realizadas de forma a minimizar os danos dessa doença. Neste caso, as unidades básicas de saúde devem ser estimuladas a implementar os procedimentos preconizados nas Diretrizes do Ministério da Saúde, ou seja, com a realização de exames anuais de urina, creatinina sérica e depuração estimada de creatinina e microalbuminúria nos pacientes com diabetes mellitus hipertensão arterial e história familiar de DRC⁵⁸;
- O monitoramento dos casos diagnosticados deve ser efetivo. Sobre este aspecto o Ministério indica avaliação trimestral para todos os pacientes no estágio 3 da DRC com rápido decaimento da filtração glomerular⁵⁸;
- Efetiva realização dos procedimentos críticos para o ADRC, dentre os quais, o controle rigoroso da pressão arterial. Outros cuidados são fundamentais como o controle da glicemia (no caso de pacientes diabéticos), controle da dislipidemia, orientação nutricional, orientação sobre mudanças no estilo de vida dos pacientes com a inclusão de exercícios físicos, controle do tabagismo, etc;
- O encaminhamento precoce ao nefrologista (a partir de N4), conforme previsto nas diretrizes clínicas do Ministério da Saúde precisa ser de fato realizado. Este é um aspecto relevante no processo de atenção aos portadores de DRC, de modo a viabilizar o preparo dos pacientes antes que estes necessitem de diálise, evitando-se que esse procedimento aconteça em caráter de emergência, e, portanto, melhorando a sobrevida desses pacientes;
- Implementação de estratégias para melhorar a atenção farmacêutica no SUS, estabelecendo mecanismos para garantir a disponibilidade dos medicamentos necessários, assim como a adesão dos pacientes aos medicamentos prescritos; A abordagem multidisciplinar é uma questão a ser levada em consideração, pois

ela apresenta benefícios consideráveis, como pôde ser verificado no Programa da UERJ, principalmente para otimizar a adesão ao tratamento;

- Revisão das diretrizes para a hipertensão arterial e para a prevenção clínica de doença cardiovascular, cerebrovascular e renal crônica, estabelecendo as indicações para uso do ARA II no SUS, uma vez que este agente antihipertensivo foi incluído recentemente na Relação de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde.

Dessa forma, conclui-se que o cuidado adequado dos pacientes portadores de DRC no Brasil no âmbito do Sistema Único de Saúde carece muito mais da difusão ampla de práticas adequadas para o manejo clínico dos pacientes do que da difusão de tecnologias novas. Essas práticas já se encontram devidamente descritas em documentos oficiais do Ministério da Saúde, no entanto, necessitam de efetiva implementação nas Secretarias de Saúde e Unidades Básicas do SUS. A conclusão deste estudo é que a simples disponibilização dos medicamentos avaliados neste estudo não é suficiente como estratégia para o cuidado adequado aos pacientes portadores de DRC no âmbito do SUS, mas que é fundamental a disseminação das práticas já definidas pelo Ministério da Saúde para o manejo clínico dos pacientes. Conclui-se ainda, que as práticas voltadas para a prevenção da progressão da DRC são exequíveis do ponto de vista econômico, pois em um primeiro momento não acarretariam custos adicionais ao SUS se considerarmos o montante de gastos que já ocorrem devido à entrada precoce dos pacientes em procedimentos de TRS.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Kidney Foundation: KDOQI. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 Suppl 1:S1-266
2. Junior JER. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica: Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. E. J Brás Nefrol 2004; XXVI Supl 1:11-14.
3. Bregman R. Avaliação de pacientes com doença renal crônica em tratamento especializado por equipe multidisciplinar. J Bras Nefrol 2006; XXVIII – n 3 - Supl 2:33-35.
4. Merck Sharp & Dohme. Manual Merck: Insuficiência renal crônica. <http://www.manualmerck.net/?url=/artigos/%3Fid%3D149%26cn%3D1181>. (acessado em 20/Jan/2009).
5. Barretti P. Indicações, escolha do método e preparo do paciente para a terapia renal substitutiva (TRS), na doença renal crônica (DRC). J Bras Nefrol 2004; XXVI - n 3 - Supl. 1: 47-49.
6. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censos. 2007. <http://www.sbn.org.br/> (acessado em 27/Ago/2008).
7. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Transplantes: dados estatísticos. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Transplantes_realizados.pdf
8. Terra FS. Avaliação da qualidade de vida do paciente renal crônico submetido à hemodiálise e sua adesão ao tratamento farmacológico de uso diário [Dissertação de Mestrado]. Minas Gerais: Universidade José do Rosário Vellano, UNIFENAS; 2007.
9. National Kidney Foundation. KDOQI™ Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2007; (suppl 2)49:S1-S180.
10. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Economia da Saúde. Relatório de gestão: Departamento de Economia da Saúde. Editora do Ministério da Saúde; 2006.
11. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Perfil da Doença Renal Crônica: O Desafio Brasileiro. 2007. <http://www.inteligentesite.com.br/arquivos/arctpa/DossieFinal.pdf> (acessado em 14/Mai/2008).

12. Leite, Iúri da Costa et al. Comparação das informações sobre as prevalências de doenças crônicas obtidas pelo suplemento saúde da PNAD/98 e as estimadas pelo estudo Carga de Doença no Brasil. *Ciênc. saúde coletiva*, 2002, vol.7, no.4, p.733-41.
13. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto RDA, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:646-661.
14. Nelson RG, Knowler WC, Pettit DJ, Bennett PH. Kidney disease in diabetes, in diabetes in América, National Institutes of Health Publication n. 95-1468 (ed2). Bethesda, MD, National Institutes of Health 1995; p.349-400.
15. Haffner SM, Lehto S, Ronnerna T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234.
16. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108(17):2154-2169.
17. Sesso R, Gordan P. Dados disponíveis sobre a doença renal crônica no Brasil . *J Bras Nefrol* 2007; XXIX – n 1 - Supl 1:9-12.
18. Bregman R. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica: Prevenção da progressão da Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* 2004; XXVI Supl 1:11-14.
19. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta n. 02, de 05 de março de 2002. Implantação do Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus . *Diário Oficial da União* 2002; 06 mar.
20. Ministério da Saúde. Portaria n. 371/GM , de 04 de março de 2002. Institui o Programa Nacional de Assistência Farmacêutica para Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus, parte integrante do Plano Nacional de Reorganização da Atenção a Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus. *Diário Oficial da União* 2002; 06 mar.
21. Brasil. Decreto n.5.090. Regulamenta a Lei no 10.858, de 13 de abril de 2004, e institui o programa "Farmácia Popular do Brasil", e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2004; 21 mai.

22. Drumond M, O'Brien BJ, Stoddart, GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programs. New York: Oxford University Press, 1997, p. 52-138.
23. Vianna CMM, Caetano R. Avaliações econômicas como um instrumento no processo de incorporação tecnológica em saúde. *Cadernos Saúde Coletiva* 2005 13 (3): 747-66.
24. Godoy, MR, Neto GB, Ribeiro EP. Estimando as perdas de rendimento devido à doença renal crônica no Brasil. Programa de Pós-Graduação em Economia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006 (Texto para discussão, n. 2006/1).
25. Barros E, et al. *Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento*. Porto Alegre: Editora Artmed; 2006.
26. Abdulkader RCRM, Zanetta DMT, Oliveria GM, Burdmann EA. Risk Factors for Hospital Death of Patients with End-Stage Renal Disease Without Previous Diagnosis of Severe Chronic Renal Failure Arriving in a Emergency Situation at the Hospital. *Renal Failure*. Vol 25, No 4, pp. 631-638, 2003.
27. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63:225-232, 2003
28. Parving HH, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy, chapter 38 in Brenner and Rector's *The Kidney*, 7th ed, edited by Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders, 2004, pp 1777-1818
29. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 335:1636-1642, 1996
30. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1596-605.
31. Gouvêa W.L. Doença renal crônica: um problema contemporâneo de saúde pública. <http://www.sbn.org.br/aulas/Doen%C3%A7a%20Renal%20Cr%C3%B4nica%20-%20Um%20problema%20contempor%C3%A2neo%20de%20sa%C3%BAde%20p%C3%ABlica.ppt>. (acessado em 20/Dez/2008).

32. Metcalfe W. How does early chronic kidney disease progress? A background paper prepared for the UK Consensus Conference on early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Sep;22 Suppl 9:ix26-30.
33. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A et al. Predictors of the progression of renal disease in the modification of diet in renal disease study. *Kidney Int* 1997; 51: 1908–1919
34. Hovind P, Rossing, P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney International*, Vol. 59 (2001), pp. 702–709.
35. Breyer JA , Bain RP , Evans JK , Nahman NS , Lewis EJ , Cooper M , et al. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *Kidney Int* 50:1651-1658, 1996.
36. Tierney WM, McDonald CJ, Luft FC. Renal disease in hypertensive adults: effect of race and type II diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis*. 1989; 13(6):485-93.
37. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004 Mar 22;164(6):659-63.
38. Sancho LG, Dain, S. Análise de custo-efetividade em relação às terapias renais substitutivas: como pensar estudos em relação a essas intervenções no Brasil? *Cad. Saúde Pública*, 2008; 24(6):1279-90.
39. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Estudo epidemiológico brasileiro sobre terapia renal substitutiva: versão preliminar. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
40. Junior JER, Pinto SWL, Canziani ME, Praxedes JLS, Moreira JCM. Censo SBN 2002: informações epidemiológicas das unidades de diálise do Brasil. *J Bras Nefrol* 2003; 25 (4): 188-99.
41. Romão Jr. JE. Epidemiologia da doença renal crônica no Brasil 2004: cenário atual. http://portaweb01.saude.gov.br/saude/visualizar_texto. efm?idtxt_17430 (acessado em Mar/2005).
42. Sesso R. Inquérito epidemiológico em unidades de diálise do Brasil. *J Bras Nefrol* 2000; 22 (Supl 2): 23-6.

43. Passos VMA, Barreto SM, Lima-Costa MFF. Detection of renal dysfunction based in serum creatinine levels in Brazilian community. The Bambuí health and ageing study. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36(3): 393-01.
44. Lessa I. Níveis séricos de creatinina: hipercreatininemia em segmento da população adulta de Salvador, Brasil. *Rev Bra Epidemiol* 2004; 7 (2): 176-85.
45. Cherchiglia ML, Júnior AAG, Andrade EIG, Machado CJ, Acúrcio FA, Júnior WM, et al. A construção de uma base de dados nacional em terapia renal substitutiva. *R. bras Est. Pop* 2007; v.24, n. 1: 163-167.
46. Ministério da Saúde. HiperDia. <http://hiperdia.datasus.gov.br/> (acessado em 02/Jun/2008).
47. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Amostras de Domicílios - análise de resultados. <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad98/saude/analise.shtm> (acessado em 02/Set/2008).
48. Neri M, Soares W. Desigualdade social e saúde no Brasil. *Cad Saude Pública* 2002; 18(Supl): 77-87.
49. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Acesso e utilização de serviços de saúde 2003. <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2003/saude/comentario.pdf> (acessado em 02/Set/2008).
50. Sesso R. Epidemiologia da doença renal crônica no Brasil e sua prevenção [texto na Internet]. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiologia; s.d.[citado 2007 Mar 10]. Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/cronicas/irc_prevprof.pdf
51. Ministério da Saúde. Informações de saúde. Mortalidade Brasil. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obtuf.def> (acessado em 10/Set/2008).
52. Ministério da Saúde. Informações de saúde. Produção Ambulatorial do SUS - Brasil Produção Ambulatorial do SUS - Brasil Grupo após 10/99: 27-Terapia Renal Substitutiva Período:2000-2007. <http://tabnet.datasus.gov.br/> (acessado em 09/Set/2008).

53. Ministério da Saúde. Portaria n° 432 de 06 de junho de 2006. Institui a Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal. Diário Oficial da União 2006; 06 jun.
54. Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde. Avaliação do plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus no Brasil. Brasília DF: Ministério da Saúde; 2004.
55. Oliveira CA. O sistema de informações HIPERDIA em Guarapava/PR 2002-2004, implantação e qualidade das informações. Dissertação de Mestrado apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Ribeirão Preto, 2005.108p.
56. Boing AC, Boing AF. Hipertensão arterial sistêmica: o que nos dizem os sistemas brasileiros de cadastramentos e informações em saúde. Rev. bras. hipertens;14(2):84-88, abr.-jun. 2007.
57. Chazan AC, Perez EA. Avaliação da implementação do sistema informatizado de cadastramento e acompanhamento de hipertensos e diabéticos (hiperdia) nos municípios do estado do Rio de Janeiro. Rev. APS, v. 11, n. 1, p. 10-16, jan./mar. 2008
58. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. Brasília DF: Ministério da Saúde; 2006.
59. Ministério da Saúde. Média e Alta Complexidade. http://portal.saude.gov.br/portal/sas/mac/area.cfm?id_area=821 (acessado em 19/Out/2008).
60. Ministério da Saúde. O SUS de A a Z. <http://dtr2004.saude.gov.br/susdeaz/> (acessado em 19/Out/2008).
61. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência de Média e Alta Complexidade no SUS. Brasília DF: CONASS; 2007.
62. Brasil. Lei n° 4.320 de 17 de março de 1964. Estatui Normas Gerais de Direito Financeiro para elaboração e controle dos orçamentos e balanços da União, dos Estados, dos Municípios e do Distrito Federal. Diário Oficial da União 1964; 23 mar
63. Ministério da Saúde. Portaria SAS/N° 224, de 13 de agosto de 2003. Estabelece novos atributos de níveis de complexidade e de tipo de financiamento relativos aos procedimentos que compõem a tabela do SIA/SUS;Diário Oficial da União 2003; 13 ago

64. Ministério da Saúde. Portaria nº 204/GM de 29 de janeiro de 2007. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. Diário Oficial da União 2007; 29 jan
65. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 1.278, de 25 de junho de 2008. Redefine os limites financeiros destinados ao custeio da Nefrologia (TRS), dos Estados, Distrito Federal e Municípios. Diário Oficial da União 2007; 25 jun
66. National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2004;43(5):S1-290.
67. National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am J Kidney Dis. 2000; 35(6): S1-140.
68. Bastos, MG. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica: Avaliação do estado nutricional. J Bras Nefrol 2004; XXVI Supl 1:42-3.
69. Abensur H. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica: Anemia da Doença Renal Crônica. J Bras Nefrol Volume XXVI - nº 3 - Ago 2004; Supl. 1: 26-8.
70. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2008.
71. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Monitoramento e regulação de mercado – Lista de preços de medicamentos. <http://www.anvisa.gov.br/monitora/precos.htm> (acessado em 20/Nov/2008).
72. Ministério da Saúde. Medicamentos de Dispensação Excepcional. http://189.28.128.100/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1349(acessado em 29/Mar/2009).
73. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med. 1993;329:1456-1462.
74. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J, for the Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-Receptor Blockade versus Converting-Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2004;351:1952-61.

75. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008 Jan;148(1):30-48.
76. Sengul AM, Altuntas Y, Ku'rklu' A, Aydin L. Beneficial effect of lisinopril plus telmisartan in patients with type 2 diabetes, microalbuminuria and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;71:210-9.
77. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, et al: Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3748-3754
78. Fried L F, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the Progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney International.* 2001;59:260–69.
79. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for Improving Renal Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2006–2016.
80. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci, Craig JC. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *BMJ.* 2008;336:645-651.
81. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, Lee HC, McIntire D, Peti'inger WA. Reversible renal insufficiency due to angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive nephrosclerosis. *Ann Intern Med.* 1991 Oct;115(7):513-9.
82. Agodoa LY; Appel L; Bakris GL et. al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 Jun;285(21):2719-28.
83. Wright JT, Bakris G; Greene T et. al. Effect of Blood Pressure Lowering and Antihypertensive Drug Class on Progression of Hypertensive Kidney Disease: Results From the AASK Trial. *JAMA.* 2002;288(19):2421-2431.
84. Sesso R, Lopes AA, Thomé FS, Bevilacqua JL, Junior JER, Lugon J. Resultados do censo de diálise da SBN, 2007. *J Bras Nefrol* 2007; 29 (4): 197-02.
85. Siebert U. When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care?. *Eur J Health Econom* 2003; 4:143-150.
86. Petitti DB. Meta-analysis, decision-analysis and cost-effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis in medicine, New York: Oxford University Press, Second Edition; 2000. p. 33-118.

87. Weinstein, MC, Toy EL, Sandberg EA et al. Modeling for health care and other policy decisions: uses, roles, and validity. *Value Health* 2001; 4:348-361.
88. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua Completa de Mortalidade - Ambos os sexos - 2003. <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2003/ambossexos.pdf> (acessado em 24/Abr/2009).
89. R. Sesso, Belasco AG, Ajzen H. Tratamento tardio da insuficiência renal crônica. *J. Bras. Nefrol.* 1995; 17(4): 219-223
90. R. Sesso, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* (1996) 11: 2417- 2420
91. D'Ávila R, Guerra EMM, Rodrigues CIS, Fernandes FA, Cadaval RAM, Almeida FA. Sobrevida de pacientes renais crônicos em diálise peritoneal e hemodiálise. *J Bras Nefrol* 1999 mar.;21(1):13-21.
92. Barbosa, Dulce Aparecida et al. Co-morbidade e mortalidade de pacientes em início de diálise. *Acta paul. enferm.*, Set 2006, vol.19, no.3, p.304-309.
93. Cunha CB, León ACP, Schramm JMA, Carvalho MS, Souza Jr. PRB, Chain R. Tempo até o transplante e sobrevida em pacientes com insuficiência renal crônica no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 1998-2002. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2007;23(4):805-813 .
94. Leimann B, Krauss LS, Bregman R, Lessi D. Letalidade da hemodiálise de emergência em hospital público no Rio de Janeiro. Pôster apresentado no: XVII Congresso Mundial de Epidemiologia, VII Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2008 Set. Livro de Resumos [CD ROOM]; Porto Alegre, Brasil.
95. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, Port FK, Gillespie BW. Predictors of Early Mortality among Incident US Hemodialysis Patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;2:89-99.
96. Sesso R, Anção MS, Madeira SA. Epidemiologic aspects of the dialysis treatment in Grande São Paulo. Comissão Regional de Nefrologia da Secretaria da Saúde de São Paulo and Centro de Informática da Escola Paulista de Medicina. *Rev Assoc Med Bras.* 1994 Jan-Mar;40(1):10-4.

97. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC (eds). New York: Oxford University Press, 1996; p.177 – 213.
98. Krauss LS, Sayd P, Bregman R. Análise preliminar de custo-efetividade do adiamento da falência renal. Apresentação PPT. 2006
99. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de preços de medicamentos - preços fábrica e máximos ao consumidor http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/lista_conformidade.pdf (acessado em 15/Mar/2009).
100. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº. 2.848 de 06 de Novembro de 2007. Publica a Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais - OPM do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União 2007; 07 nov
101. Ministério da Saúde. Informações de Saúde - Produção Ambulatorial do SUS - Brasil - por local de atendimento. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sia/cnv/qauf.def> (acessado em 20/Mar/2009).
102. Ministério da Saúde Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação – Brasil. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/qiuf.def> (acessado em 20/Mar/2009).
103. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
104. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
105. Ministério da Saúde. Norma Operacional Básica do Sistema Único de Saúde/NOB-SUS 96 - Brasília: 1997.34 p.
106. Rosen AB, Hamel MB, Weinstein M C, Cutler DM, Fendrick A M, Sandeep V. Medicare Coverage of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Ann Intern Med.* 2005;143:89-99.
107. Mar J, Artalejo FR. Which is more important for the efficiency of hypertension treatment: hypertension stage, type of drug or therapeutic compliance? *Journal of Hypertension* 2001, 19:149-155.

108. Krauss Silva, L. Avaliação Tecnológica e Análise Custo-Efetividade em Saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciência e Saúde Coletiva* 2003; 8 (2):501-520.
109. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Ray JA, Frei A, Burnier M, et al. Health economic implications of irbesartan plus conventional antihypertensive medications versus conventional blood pressure control alone in patients with type 2 diabetes, hypertension, and renal disease in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2006 May 27;136(21-22):346-52.
110. Palmer AJ, Annemans L, Roze S, Lamotte M, Lapuerta P, Chen R, et al. Cost-effectiveness of early irbesartan treatment versus control (standard antihypertensive medications excluding ACE inhibitors, other angiotensin-2 receptor antagonists, and dihydropyridine calcium channel blockers) or late irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes, hypertension, and renal disease. *Diabetes Care.* 2004 Aug;27(8):1897-903
111. Centre for Review and Dissemination. CRD Databases. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm> (acessado em 22/Ago/2009)

9 ANEXOS

Anexo 1. Estratégia de busca para ensaios clínicos sobre IECA

1. Limites utilizados: “Humans or Animals”: “humans” e “Type of Article”: “randomized controlled trial”
2. Descrição das *queries* realizadas.
3. Data da busca: 09/11/2008

QUERY	SEARCH	RESULTS
#1	Renal insufficiency, chronic[Mesh]	1651
#2	Kidney failure, chronic[Mesh]	1604
#3	Kidney diseases[Mesh]	4707
#4	Diabetic nephropathies[Mesh]	560
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4707
#6	Diabetes mellitus[Mesh]	7503
#7	Diabetes mellitus, type 2[Mesh]	4011
#8	Diabetes mellitus, type 1[Mesh]	1767
#9	Diabetes complications[Mesh]	2289
#10	Hypertension[Mesh]	8807
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	15639
#12	Angiotensin-converting-enzyme inhibition	773
#13	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors[Mesh]	2616
#14	#12 OR #13	2784
#15	#5 AND #11 AND #14	230

Anexo 2. Estratégia de busca para ensaios clínicos sobre IECA versus ARA II

Data da busca: 09/11/2008

Limites: “Humans or Animals”: “humans”

“Type of Article”: “randomized controlled trial”

“Published in the last”: “10 years”

QUERY	SEARCH	RESULTS
#1	Renal insufficiency, chronic[Mesh]	1025
#2	Kidney failure, chronic[Mesh]	975
#3	Kidney diseases[Mesh]	2607
#4	Diabetic nephropathies[Mesh]	320
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2607
#6	Diabetes mellitus[Mesh]	4804
#7	Diabetes mellitus, type 2[Mesh]	2939
#8	Diabetes mellitus, type 1[Mesh]	826
#9	Diabetes complications[Mesh]	1380
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	4804
#11	Angiotensin-converting-enzyme inhibition	316
#12	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors[Mesh]	1455
#13	#11 OR #12	1485
#14	Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers[Mesh]	543
#15	Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers	1195
#16	#14 OR #15	1195
#17	#5 AND #10 AND #13 AND #16	33

Anexo 3. Estratégia de busca para meta-análises sobre ARA II

1. Termos preliminares: “renal insufficiency”, “renal disease”, “chronic kidney disease”, “diabetic nephropathy”, “diabetes”, “hypertension”, “Angiotensin-converting-enzyme-inhibitors”, “Angiotensin-converting-enzyme-inhibitors”, “Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers”.

2. Termos Mesh e Termos livres:

TERMOS PRELIMINARES	TERMOS MESH	TERMOS LIVRES
Renal insufficiency	Renal insufficiency, chronic	---
Renal disease	Kidney failure, chronic	---
Kidney disease	Kidney failure, chronic Kidney diseases Diabetic nephropathies	---
Chronic kidney disease	Kidney failure, chronic	---
Diabetes	Diabetes mellitus Diabetes mellitus, type 2 Diabetes mellitus, type 1 Diabetes complications	---
Hypertension	Hypertension	---
Angiotensin-converting-enzyme-inhibitors	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors	---
Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers	Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers	---

1. Limites utilizados:

- Datas: publicados nos últimos 10 anos;
- Humans or Animals: humans;
- Type of Article: meta-analysis;

2. Descrição das *queries* realizadas.

Data da busca: 16/11/2008.

QUERY	SEARCH	RESULTS
#1	Renal insufficiency, chronic[Mesh]	100
#2	Kidney failure, chronic[Mesh]	92
#3	Kidney diseases[Mesh]	321

#4	Diabetic nephropathies[Mesh]	24
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	321
#6	Diabetes mellitus[Mesh]	460
#7	Diabetes mellitus, type 2[Mesh]	219
#8	Diabetes mellitus, type 1[Mesh]	73
#9	Diabetes complications[Mesh]	153
#10	Hypertension[Mesh]	332
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	735
#12	Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers[Mesh]	34
#14	#5 OR #11 AND #12	24

Dos 24 artigos da última *querie* foram selecionados os que se enquadraram nos critérios definidos na análise de decisão e no Protocolo para avaliação de metanálises e estudos clínicos.

Anexo 4. Estrategia de busca para ensaios clínicos sobre estatinas

1. Termos preliminares: “progression”, “renal insufficiency”, “renal disease”, “chronic kidney disease”, “diabetic nephropathy”, “diabetes”, “hypertension”, “proteinuria”, “microalbuminuria”, “macroalbuminuria”, “albuminuria”, “dyslipidemia”, “Hyperlipidemia”, “lipid reduction” “statins”, “Pravastatin”, “Simvastatin”, “Atorvastatin”, “Lovastatin”, “Rosuvastatin”, “Fluvastatin”.

2. Termos Mesh e Termos livres:

TERMOS PRELIMINARES	TERMOS MESH	TERMOS LIVRES
Progression	Disease progression	-
Renal insufficiency	Renal insufficiency, chronic	-
Renal disease	Kidney failure, chronic	-
Kidney disease	Kidney failure, chronic Kidney diseases Diabetic nephropathies	-
Chronic kidney disease	Kidney failure, chronic	-
Diabetes	Diabetes mellitus Diabetes mellitus, type 2 Diabetes mellitus, type 1 Diabetes complications	-
Hypertension	Hypertension	-
Proteinuria	Proteinuria	-
Macroalbuminuria		Macroalbuminuria
Microalbuminuria		Microalbuminuria
Dyslipidemia	Dyslipidemias	-
Hyperlipidemia	Hyperlipidemias	-
Lipid reduction		Lipid reduction
Statins		Statins
Pravastatin	Pravastatin	-
Simvastatin	Simvastatin	-
Atorvastatin	atorvastatin [Substance Name]	-
Lovastatin	Lovastatin	-
Rosuvastatin	rosuvastatin [Substance Name]	-
Fluvastatin	fluvastatin [Substance Name]	-

1. Limites

- Datas: publicados nos últimos 10 anos
- Humans or Animals: humans

- Type of Article: meta-analysis

4. Resultados das buscas realizadas no dia 17/11/2008.

Search	Query	Results
#1	Limits: published in the last 10 years, Humans, Meta-Analysis	14.869
#2	Kidney failure, chronic [Mesh]	92
#3	Kidney diseases [Mesh]	321
#4	Diabetic nephropathies [Mesh]	24
#5	Renal disease	406
#6	((#2) OR (#3)) OR (#4) OR (#5)	406
#7	Statins	173
#8	(#6) AND (#7)	11
#9	Pravastatin [Mesh]	27
#10	Simvastatin [Mesh]	26
#11	Atorvastatin	35
#12	Lovastatin [Mesh]	26
#13	Rosuvastatin	15
#14	Fluvastatin	16
#15	((#9) OR (#10)) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14)	62
#16	(#6) AND (#15)	5
#17	Dyslipidemias [Mesh]	113
#18	Hyperlipidemias [Mesh]	103
#19	(#6) AND (#18)	5
#20	(#6) AND (#17)	5
#21	lipid reduction	134
#22	(#6) AND (#21)	6

Observação: A todas as *queries* posteriores a #1, aplicam-se os limites definidos na query #1.

Após a análise dos títulos e resumos provenientes das *queries* destacadas acima em negrito (#8, #16, #19, #20, #22) foram selecionados para estudo detalhado (segundo o Protocolo para avaliação de metanálises e estudos clínicos) os seguintes estudos:

- 1) Fried L F, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney International* (2001) 59, 260–69.
- 2) Vidt DG, Cressman MD, Harris S, Pears JS, Hutchinson HG. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology*. 2004;102(1):52-60.
- 3) Tonelli M, Isles C, Craven T, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, Sacks FM, Furberg C, Cobbe SM, Simes J, West M, Packard C, Curhan GC. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation*. 2005 Jul 12;112(2):171-8
- 4) Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med*. 2006 Jul 18;145(2):117-24.
- 5) Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul;17(7):2006-16.
- 6) Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci, Craig JC. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *BMJ* 2008;336:645-651.

Anexo 5. Estratégia de busca para para ensaios clínicos sobre nefrosclerose hipertensiva

Data da busca: 20/04/2009

Limites: “Humans or Animals”: “humans”

“Type of Article”: “randomized controlled trial” e “meta-analysis”

QUERY	SEARCH	RESULTS
#1	Kidney diseases[Mesh]	5179
#2	Nephrosclerosis[Mesh]	16
#3	Hypertension[Mesh]	9338
#4	#1 AND #2 AND #3	13

Dos 13 artigos resultantes, apenas sete realmente se referiam a estudos acerca do impacto de procedimentos de adiamento sobre a progressão da nefrosclerose hipertensiva. Desses, os estudos de Toto et al (1995) e Agodoa et al (2001) foram finalmente selecionados dado que os demais apresentavam limitações principalmente com relação ao tamanho da amostra, tipo de desfecho analisado ou diagnóstico real de nefrosclerose hipertensiva.