

CRISTINA MARIA BOUISSOU MORAIS SOARES*; JOSÉ SILVÉRIO SANTOS DINIZ**; ELEONORA MOREIRA LIMA***; EDUARDO A. OLIVEIRA****; MÔNICA MARIA ALMEIDA VASCONCELOS*; GILCE MOURA RODRIGUES OLIVEIRA*****; MÔNICA RIBEIRO CANHESTRO*****

RESUMO

A insuficiência renal crônica é uma doença pouco freqüente na faixa etária pediátrica, mas que acarreta morbimortalidade significativa, além de repercussões sociais e familiares graves e alto custo para o seu tratamento. Em 1990, foi implementado o Programa Interdisciplinar de Prevenção e Tratamento da Insuficiência Renal Crônica em Crianças e Adolescentes no HC-UFMG. A presente revisão da literatura internacional foi motivada pela experiência desse grupo interdisciplinar no tratamento conservador da insuficiência renal antes da necessidade de diálise ou transplante renal. Neste estudo foram revisados o contexto atual da insuficiência renal crônica e suas repercussões em termos de saúde individual e coletiva, com ênfase nos estudos que mostram os possíveis benefícios de um atendimento sistemático e interdisciplinar desses pacientes antes do início da diálise ou do transplante renal.

Palavras-chave: Insuficiência renal crônica; Tratamento conservador; Interdisciplinar

A insuficiência renal crônica (IRC) é uma síndrome clínica decorrente da lesão renal progressiva, de etiologia diversificada. Independente da natureza inicial do insulto, uma vez atingido determinado grau de lesão renal, acometendo uma proporção superior a 50% dos néfrons, a deterioração funcional do órgão é inevitável, mesmo se retirado o fator agressor inicial.¹ Como néfrons gravemente lesados são incapazes de se regenerar, a recuperação funcional não ocorre. Há então lenta e inexorável piora da função renal e, com ela, a perda progressiva das funções homeostáticas e metabólicas exercidas pelos rins. O tratamento conservador do paciente com insuficiência renal tem como objetivo retardar a progressão da lesão e adotar medidas para prevenir e/ou compensar as alterações causadas pela função renal reduzida. As medidas terapêuticas devem ser iniciadas precocemente no curso da disfunção renal.²⁻⁴

Em um relativamente curto intervalo de tempo a perspectiva para o paciente com insuficiência renal crônica tem mudado completamente. Contudo, vários aspectos da abordagem da IRC, em todas as faixas etárias, necessitam ser aprimorados. Inúmeras vezes, os pacientes são diagnosticados e encaminhados tardiamente, implicando em ausência de acesso vascular, variados distúrbios metabólicos e complicações cardiovasculares no momento do início da diálise.⁵ Apesar da melhor qualidade do tratamento dialítico, as taxas de mortalidade são elevadas. Os

pacientes em diálise apresentam uma expectativa de vida 16% a 35% menor do que a população em geral, pareada por idade e sexo.⁶ Esses inaceitáveis índices de morbimortalidade têm preocupado especialistas em todo o mundo. A perspectiva dos pacientes com IRC nos países subdesenvolvidos é muito mais desoladora. Os recursos públicos direcionados à saúde são, de maneira geral, escassos e mal empregados. Há uma correlação entre a renda *per capita* e a prevalência de pacientes com IRC tratados. Em outras palavras, há uma proporção desconhecida de pacientes não diagnosticados ou para os quais não há tratamento disponível. Em 1996, estimava-se que mais de 25% dos pacientes com IRC, em São Paulo, tenham morrido antes de serem admitidos em um programa de diálise.⁷ Além do número insuficiente de centros de diálise, há falta de equipamentos e material, as máquinas de diálise são obsoletas, a reutilização dos capilares pouco padronizada e a remuneração para a equipe de saúde é inadequada.⁸

Dessa maneira, há ainda uma complexa gama de fatores que necessitam ser analisados, visando melhor abordagem dos pacientes com IRC. Entre esses, melhor adequação da diálise e incremento do transplante renal (novas drogas e esquemas de imunossupressão mais apurados). Todos esses fatores têm sido intensivamente estudados nos últimos anos, resultando em melhoria lenta, mas persistente, da qualidade do tratamento e na sobrevivência dos pacientes. Contudo, entre os fatores que têm recebido pouca atenção destacam-se a qualidade e a sistematização do tratamento conservador, ou seja, antes da terapêutica de substituição renal.⁶ Na fase pré-diálise, as medidas devem priorizar a intervenção nos fatores de risco e comorbidades que possam acelerar a perda da função renal, aliados à adequada abordagem nutricional, à avaliação criteriosa da anemia, dos distúrbios metabólicos e ácido-básicos, além de programas educacionais e de suporte para familiares e pacientes. Soma-se a garantia de

* Médica Assistente - Mestre em Pediatria - Unidade de Nefrologia Pediátrica - HC-UFMG

** Professor Emérito - Livre-docente - Unidade de Nefrologia Pediátrica - HC-UFMG

*** Professor Adjunto - Doutor - Unidade de Nefrologia Pediátrica - HC-UFMG

**** Médica Assistente - Unidade de Nefrologia Pediátrica - HC-UFMG

***** Professor Assistente - Mestre - Escola de Enfermagem - UFMG

Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço para correspondência:
Cristina M.B. Soares
R. São Domingos do Prata, 700
Belo Horizonte, MG
Fax: 31-3222-3584
E-mail: prps@net.em.com.br

um adequado acesso vascular, e a indicação da terapia de substituição da função renal em tempo "ótimo". Dados os potenciais benefícios do tratamento conservador, recomenda-se avaliação e tratamento multidisciplinar do paciente renal crônico, em fase precoce da deterioração da função renal. Infelizmente, estima-se que apenas 20% recebem algum suporte especializado antes do início da diálise.⁹ O atraso no encaminhamento resulta, quase sempre, em diálise de emergência, levando à hospitalização mais prolongada no início do processo, associada ao aumento da morbidade e mortalidade. A referência tardia impede ainda uma série de medidas, tais como a escolha adequada do método de tratamento de substituição da função renal, a preparação e o suporte psicológico para pacientes e familiares, gerando início de diálise traumático, sem acesso vascular adequado, com todas as suas conseqüências negativas. Assim, a constituição de equipes interdisciplinares especializadas na abordagem da IRC é um processo desejável que, associado à conscientização da equipe de cuidados primários para um encaminhamento precoce, pode contribuir para melhorar a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes portadores dessa alteração crônica.

O presente estudo foi motivado pela experiência com o Programa Interdisciplinar de Prevenção e Assistência da Insuficiência Renal Crônica em Crianças e Adolescentes constituído na Unidade de Nefrologia Pediátrica no início da década de 90. Esta é uma iniciativa pioneira em nosso meio, de sistematizar o tratamento da insuficiência renal crônica na faixa etária pediátrica, previamente à necessidade de terapêutica de substituição da função renal. Como o próprio nome do projeto denota, há a participação de vários profissionais da área da saúde, envolvendo a Faculdade de Medicina, a Escola de Enfermagem, o Hospital das Clínicas-UFMG, além de outras áreas correlatas e de apoio como a Terapia Ocupacional e a Musicoterapia.

ASPECTOS HISTÓRICOS

Estão disponíveis dois tipos de tratamento para a insuficiência renal crônica terminal (IRCT): a diálise (hemodiálise ou peritoneal) e o transplante.¹⁰ Os tratamentos dialíticos vêm sendo desenvolvidos há aproximadamente 70 anos. Inicialmente foi desenvolvida a diálise peritoneal, sendo o relato mais antigo de sua utilização em seres humanos datado de 1923; no entanto, o método somente se viabilizou na década de 60.¹¹⁻¹³ O primeiro rim artificial foi desenvolvido e utilizado na década de 40 na Escandinávia, mas somente foi empregado em crianças em 1955.¹⁴⁻¹⁶ O uso da hemodiálise no tratamento regular da IRCT foi relatado nos EUA apenas em 1960.¹³ Em

1954 foi realizado o primeiro transplante renal bem sucedido em seres humanos, relatado por Murray et al.¹⁷ Na época, ainda sem imunossuppressores, o transplante foi realizado entre gêmeos. No início da década de 60, foram introduzidos a azatioprina e o corticosteróide na imunossupressão, impulsionando o emprego dessa técnica.^{18,19} Na década de 70, com a demonstração do potente efeito imunossupressivo da ciclosporina A, um agente anti-fúngico, houve novo impulso na técnica do transplante beneficiando crianças e adultos.²⁰⁻²² Em suma, em curto intervalo, em termos históricos, de aproximadamente 50 anos, a perspectiva para o paciente com insuficiência renal crônica terminal mudou completamente. De uma inexistente perspectiva de sobrevivência, o impressionante avanço das técnicas de substituição da função renal proporciona atualmente sobrevida expressiva e, em muitos casos, boa qualidade de vida.²³

DEFINIÇÕES

Apesar do contínuo aprimoramento dos conhecimentos relativos à perda progressiva da função renal, a terminologia e as definições empregadas na literatura para nomear os diversos estágios da insuficiência renal estão ainda pobremente definidas. Esse problema é ainda mais visível para os quadros de insuficiência renal antes da necessidade de substituição da função renal. Recentemente, Hsu et al.²⁴ conduziram levantamento no MEDLINE e detectaram mais de 10 termos da língua inglesa utilizados para a definição da perda de função renal. O termo mais comum foi *chronic renal failure*, empregado em 21.091 artigos. Contudo, mesmo este termo foi usado para definir diferentes estágios de perda de função renal, desde casos leves até pacientes em diálise. Hsu et al.²⁴ sugerem então a adoção do termo "insuficiência renal crônica (IRC)", para descrever estados reduzidos de ritmo de filtração glomerular não graves o suficiente para requererem diálise ou transplante. Para estes casos, que requerem métodos de substituição da função renal, foi adotada a terminologia insuficiência renal crônica terminal (IRCT). No Programa Interdisciplinar do HC-UFMG, tem sido adotada a classificação em estágios da IRC adaptada da proposta por Wassner,²⁵ conforme delineada na Tabela 1. Evidentemente, essa classificação é arbitrária, como qualquer tentativa de estratificar valores contínuos de uma determinada variável. Por exemplo, alguns pacientes necessitarão de algum método de substituição da função renal mesmo antes de atingir um ritmo de filtração glomerular menor que 10ml/min. Outro ponto sobre o qual não há divergências, especialmente na faixa etária pediátrica, é o ponto de corte que se deve adotar para a definição de IRC. Para os adultos, um consen-

so do *National Institute of Health* (Estados Unidos) recomenda encaminhar o paciente para o nefrologista quando a creatinina sérica atinge 1,5 mg/dl nas mulheres e 2 mg/dl para os homens.²⁶ Tem sido adotado, para admissão no Programa Interdisciplinar, o limite de 75% da função renal esperada para a idade de acordo com Moore²⁷, o qual tem sido utilizado para a admissão do Programa de IRC da Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFG.

Tabela 1 - Classificação da insuficiência renal crônica

Estágio da IRC	TFG (ml/min/1.73m ²)
Leve	75 - 50
Moderada	50 - 25
Grave	25 - 10
Terminal	< 10

(Adaptada de Wassner, 1994)

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Estudos internacionais permitem supor que a incidência anual de IRC nas crianças esteja entre 5 e 15 pacientes por milhão de população infantil.²⁸⁻³¹ O desenvolvimento dos registros de diálise e transplante renal tem permitido um melhor conhecimento da incidência de insuficiência renal crônica terminal (IRCT). Contudo, essa incidência é provavelmente subestimada, já que os registros não listam as crianças que não são tratadas por razões técnicas, por ausência de recursos ou de políticas públicas de saúde.²⁸

Dados latino-americanos ou brasileiros são escassos. A exata incidência da insuficiência renal crônica em nosso meio é desconhecida, tanto pela possibilidade do não reconhecimento do problema nas regiões economicamente desfavorecidas quanto pela subnotificação dos casos diagnosticados. Recentemente, Sesso³² relata que, no Brasil, em 1999, a incidência anual estimada de pacientes em diálise foi de 101 por milhão de população, variando de 52 pacientes na Região Norte a 119 na Região Sudeste.

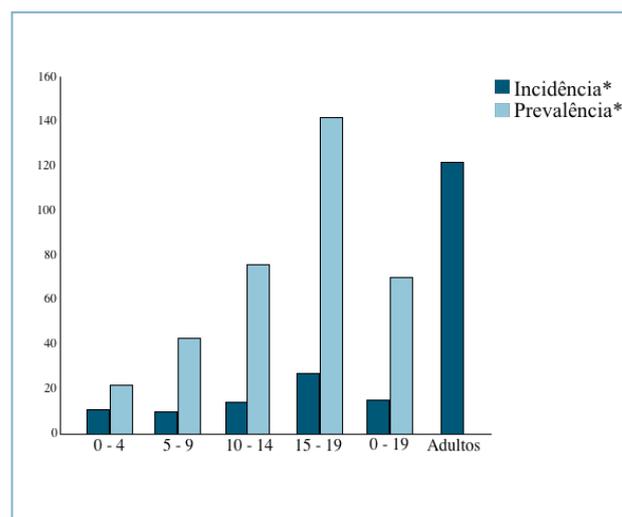
No Estado do Rio Grande do Sul, a incidência de pacientes pediátricos admitidos para terapia de substituição renal vem aumentando progressivamente, de 0,58 por milhão de população infantil entre 1970-1975, passando para 5,9 entre 1981-1985 e atingindo 6,5 entre 1986-1988.³³ No Uruguai, o relato de um único centro mostra uma incidência de 4,4 por milhão de população infantil até 15 anos de idade, entre 1988-1991.³⁴ No Chile, em 1996, a incidência de IRCT em pacientes com menos de 18 anos foi de 5,7 por milhão de habitantes.³⁵ Assim, a incidência de insuficiência renal crônica terminal, em nosso meio, aproxima-se dos relatos provenientes dos Estados Unidos e Europa. Contudo, esse dados devem ser analisados com cautela. Como mencionado, a maioria das estatísticas são concernentes a registros de diálise e trans-

plante e, portanto, referem-se a dados de IRCT. O número de novos pacientes por milhão de população infantil é muito variável entre regiões heterogêneas. Essa diferença entre os países se relaciona principalmente com o desenvolvimento econômico. Em países desenvolvidos, a incidência de IRCT permanece estável ou diminui lentamente, devido ao diagnóstico precoce, à melhoria do tratamento conservador, à prevenção das doenças geneticamente transmitidas, enquanto há aumento da prevalência conseqüente à melhora da terapia de substituição renal.²⁸

Com relação aos pacientes em tratamento dialítico, a distribuição mundial dos pacientes é fortemente influenciada pelo nível do produto interno bruto de cada país, havendo maior número de pacientes em diálise nos países mais ricos, devido à maior disponibilidade de recursos.³¹

Consideradas essas ressalvas, sabe-se que tanto na população pediátrica como entre os adultos, as taxas de IRCT se elevam com a idade. De acordo com dados do Registro Brasileiro de Diálise e de Transplante (1997),³⁶ a grande maioria dos pacientes em diálise no Brasil se encontra na faixa etária entre 30 e 60 anos. Na Figura 1, pode ser observada a distribuição da incidência de IRCT nas diversas faixas etárias pediátricas e na idade adulta nos Estados Unidos entre 1995-1997. Nesse período, a taxa ajustada para a população pediátrica foi de 15 pacientes por milhão de habitantes. Esse registro demonstra ainda leve incremento nessa taxa, a qual passou de 12 entre 1988-1991 para o total de 15 novos casos pediátricos. Esse incremento não foi uniforme entre as diversas faixas etárias, sendo observado um maior aumento na faixa de 0-14 anos. Esse fato pode refletir aumento do diagnóstico e do tratamento de lactentes com IRC.

Figura 1 - Distribuição da incidência de IRCT na população, de acordo com as diversas faixas etárias (Adaptado do USRDS, Am. J. Kidney Dis., 1999)



*Incidência e prevalência calculadas por milhão de habitantes em cada grupo.

A obtenção de dados de prevalência de IRC é dificultada por fatores semelhantes aos anteriormente mencionados, tais como as diferentes definições de insuficiência renal, o uso de idades distintas como ponto de corte, e a subnotificação quando as crianças e adolescentes não são encaminhados para centros especializados. No Canadá, a prevalência calculada para faixa etária de 0-15 anos foi de 41 por milhão de população infantil.²⁵ Na Suécia, essa taxa aumentou de 14 para 26 pacientes por milhão de população infantil à medida que mais recursos para tratamento de IRC se tornaram disponíveis. Nos Estados Unidos, segundo dados do USRDS³⁷ no período compreendido entre 1995-1997, a prevalência foi de 70 por milhão de habitantes até 19 anos de idade. Essa prevalência variou de 22 na população entre 0 e 4 anos até 143 na faixa etária entre 15 e 19 anos de idade (Fig. 1). Na população adulta, a prevalência foi de 732 por milhão de população adulta. No Chile, em 1996, foi relatada a prevalência de 39,6 por milhão de habitantes menores de 18 anos, sendo 64% maiores de 10 anos, 14% menores de 5 anos e 2,3% menores de 2 anos de idade.³⁵ O número de casos aumentou com a idade, com exceção dos maiores de 15 anos. No V Registro Brasileiro de Diálise e Transplante (1993),³⁸ não foram estimados dados específicos de prevalência para a população pediátrica. A prevalência estimada, englobando todas as faixas etárias, foi de 39 por milhão de população. A taxa no Brasil foi aproximadamente 20 vezes menor que a dos Estados Unidos, o que permite supor a existência de grande número de pacientes brasileiros, em todas as faixas etárias, sem acesso ao tratamento de substituição de função renal. Recentemente, Sesso³² relata estimativa de 993 pacientes com menos de 18 anos de idade, perfazendo 2,2% dos

pacientes em diálise, sendo somente 297 com idade menor ou igual a 10 anos.

ETIOLOGIA DA IRC

As causas da IRC em crianças e adolescentes diferem daquelas relatadas para pacientes adultos. Na Tabela 2 foram compilados diversos estudos, incluindo relatos de centros isolados e de registros multicêntricos, que mostram a distribuição da doença renal primária responsável pela perda da função renal em crianças e adolescentes.^{2,29,30,33,35,39-49} A comparação de estudos diversos não é simples, pois envolve diferentes classificações empregadas pelos autores, assim como a adoção de idades diferentes como limite superior para a adolescência. Contudo, essa compilação é útil ao fornecer um retrato aproximado das principais etiologias responsáveis pela perda progressiva da função renal na faixa etária pediátrica. A doença renal primária foi dividida em cinco grupos principais, de acordo com a frequência que aparecem nos diversos estudos: uropatias, glomerulopatias, hipoplasia/displasia renal, nefropatia hereditária e outras.

Pode-se observar, na Tabela 2, que as uropatias e as glomerulopatias são, em conjunto nas séries compiladas, responsáveis por aproximadamente metade dos casos de IRC em crianças e adolescentes. Do total de 15.917 pacientes relatados em diferentes países, 3.793 (23,8%) apresentavam uropatias, notadamente refluxo vésico-ureteral e uropatia obstrutiva e 4.341 (27,4%) apresentavam glomerulopatias, destacando-se a esclerose focal e segmentar. Pode-se observar, ainda, que os percentuais de uropatias divergem bastante entre as séries publicadas, variando de 13,8 % a 41,9%. O mesmo quadro pode ser observado entre os demais grupos. Este fato pode ser con-

Tabela 2 - Distribuição da frequência da doença renal primária nas crianças e nos adolescentes portadores de insuficiência renal crônica (1973 - 1999)

Autor	N	Uropatias (%)	Glomerulopatias (%)	Hipoplasia / displasia (%)	Nefropatia hereditária (%)	Outras (%)
Habib et al. (1973)	270	57 (21,00)	71 (26,20)	59 (21,80)	61 (22,50)	22 (8,10)
Helin et al. (1980)	77	23 (29,80)	21 (27,20)	9 (11,70)	19 (24,60)	5 (6,50)
Zilleruelo et al. (1980)	81	34 (41,90)	22 (27,10)	12 (14,80)	2 (2,50)	11 (13,50)
Arbus et al. (1980)	90	24 (26,60)	43 (47,70)	-	11 (12,20)	12 (13,30)
Pistor et al. (1985)	623	224 (35,90)	123 (19,60)	58 (9,30)	45 (7,20)	174 (27,90)
Brunner et al. (1988)	2372	574 (24,10)	612 (25,80)	320 (13,50)	370 (15,60)	496 (20,90)
Garcia et al. (1992)	180	57 (31,60)	65 (36,10)	-	12 (6,60)	46 (25,50)
Diniz (1993)	172	53 (30,80)	76 (44,20)	5 (2,90)	5 (2,90)	33 (19,10)
Deleau (1994)	127	55 (43,30)	29 (22,50)	13 (10,20)	21 (16,50)	9 (11,40)
Avner (1995)	901	187 (20,75)	191 (21,19)	149 (16,50)	82 (9,10)	292 (32,40)
Logomarsimo (1999)	227	79 (34,80)	37 (16,30)	38 (16,70)	25 (11,00)	48 (21,10)
Esbjomer et al. (1997)	118	27 (23,00)	23 (19,40)	21 (18,00)	25 (21,20)	15 (10,20)
Warady et al. (1997)	3673	1010 (27,40)	891 (24,20)	603 (16,40)	298 (8,10)	871 (23,70)
Fivush (1998)	1725	631 (36,60)	177 (10,30)	404 (23,40)	100 (5,80)	413 (23,90)
USRDS (1999a)	5431	743 (13,80)	1959 (36,00)	481 (8,80)	442 (8,20)	1806 (33,20)
EL-Reshaid (1999)	50	15 (30,00)	22 (44,00)	-	3 (6,00)	10 (20,00)
TOTAL	15917	3793 (23,82)	4341 (27,40)	2172 (13,64)	1521 (9,55)	4263 (26,78)

seqüência de classificações diferentes adotadas pelos autores ou da heterogeneidade regional. As uropatias, por exemplo, são uma das causas mais freqüentes da insuficiência renal crônica na infância e adolescência, junto com as glomerulonefrites crônicas, em todos os continentes.²⁸ Entretanto, em regiões subdesenvolvidas, como na América do Sul e na Ásia, as uropatias assumem maior importância, comparando-se aos dados da Europa e América do Norte. No Brasil, dois estudos demonstram que as uropatias são responsáveis por um percentual aproximado de 30% dos casos de insuficiência renal crônica na infância e adolescência.^{2,33} Por outro lado, em países desenvolvidos, vem sendo demonstrada redução progressiva de IRC secundária a causas potencialmente evitáveis, como a nefropatia do refluxo. Esbjörner et al. demonstraram que, enquanto no período entre 1978-1995 os casos de “pielonefrite não-obstrutiva” eram responsáveis por 6% das causas de IRC na Suécia, esse percentual foi de 0% no período de 1986-1994.^{46,50}

Portanto, apesar das possíveis falhas de uma compilação de estudos heterogêneos, há uma clara convergência nos relatos da literatura, predominando as uropatias e as glomerulopatias como principais causas primárias de IRC na faixa etária pediátrica. Este fato contrasta com o panorama observado nos adultos. Em recente estudo, foram compilados dados de 882.382 pacientes inscritos nos registros de diálise e transplante dos Estados Unidos, Europa e Oceania. As causas mais freqüentes de IRC foram: *diabetes mellitus* (217.070; 24,6%), hipertensão arterial (176.610; 20%), glomerulonefrites (129.589; 14,7%)⁵¹. Assim, pode ser constatado que as duas principais causas de IRCT em adultos, o *diabetes mellitus* e a hipertensão, raramente são causa de perda de função renal na infância, embora deva ser ressaltado que esses são distúrbios podem ter início na faixa etária pediátrica.

TRATAMENTO E MORBIMORTALIDADE DA IRCT

Nesta seção serão utilizados principalmente dados do *US Renal Data System Registry*¹⁰, devido à qualidade e à extensão desse útil instrumento. Dados do Brasil e de outras regiões, quando disponíveis, também serão utilizados. Como já referido, as modalidades de substituição da função renal atualmente disponíveis são o transplante renal, a hemodiálise e a diálise peritoneal.¹⁰ As três modalidades, em seus diversos subtipos, garantem sobrevivência expressiva para os pacientes com IRCT e, em muitos casos, uma boa qualidade de vida.²³ Em todos os países desenvolvidos há um incremento no número de pacientes em terapia de substituição da função renal. Nos Estados Unidos, havia 372.000 pacientes nessa condição no final do ano 2000, contrastando com aproximadamente

150.000 em 1991. A previsão para o ano de 2010 é que 650.000 pacientes em todas as faixas etárias necessitarão de algum método de terapia de substituição da função renal nos Estados Unidos.⁵² Na Europa, o quadro não é muito diferente. No período compreendido entre 1990-1996, nos países da Europa Central e Oriental houve incremento de 56% no número de centros de hemodiálise, de 306% no de pacientes em diálise peritoneal⁵³ e de 78% no número de pacientes em diálise.

Assim, não nos surpreende, do ponto de vista das políticas de saúde pública, a preocupação com os gastos crescentes com as diversas formas de terapia de substituição da função renal. Dados do USRDS⁵⁴ mostram que os gastos com essas modalidades de tratamento totalizaram 7,2 bilhões de dólares em 1993, US\$7,87 em 1994, US\$8,97 em 1995, US\$10,21 em 1996 e US\$10,77 em 1997. Alguns estudos estimam que esse total possa atingir US\$ 28 bilhões no ano de 2010.⁵⁵ Embora os pacientes com IRCT representem pequeno grupo na população em geral (0,02% no Reino Unido e 0,06% na Itália), os custos com a diálise absorvem 0,7 a 1,8% dos orçamentos dos serviços de saúde na Europa.²³

Além disso, os gastos e a qualidade dos cuidados com os pacientes com IRCT variam em todo o mundo, mesmo entre os países considerados desenvolvidos. Recentemente, Biesen et al.⁵⁶ avaliaram comparativamente 16 países, os quais foram divididos de acordo com o modelo de saúde adotado (exclusivamente público, misto e exclusivamente privado). Os autores observaram maior prevalência de IRCT, estimada em pacientes por milhão da população, assim como maior número de pacientes novos/ano, nos países que adotam sistemas privados ou mistos de modelo de saúde. Entretanto, os dados mais contrastantes se referem aos indicadores que atestariam a qualidade nos cuidados com IRCT. O percentual de pacientes transplantados nos países de sistema público de saúde foi de 55%, contrastando com apenas 34% e 13,5%, nos sistemas misto e privado, respectivamente. A distribuição do percentual de pacientes em diálise peritoneal também foi assimétrica. Enquanto nos países de sistema público este percentual atingiu 31%, nos demais ficou em torno de 10%. Assim, para além dos custos para o sistema de saúde e o dispêndio do orçamento nos cuidados de pacientes com IRCT, há clara assimetria na qualidade do atendimento a estes pacientes, mesmo em países de alta renda *per capita*.

Do ponto de vista médico, a IRCT representa grande impacto clínico, psíquico e social para pacientes, familiares e equipes médicas. Apesar dos inegáveis avanços no tratamento da IRCT nas últimas décadas, essa condição ainda é associada a inaceitáveis índices de morbimortalidade, especialmente para os pacientes em diálise. Nos

Estados Unidos, segundo dados do USRDS,⁴⁹ a taxa de mortalidade após um ano do início do tratamento dialítico foi de 5,4% para a faixa etária entre 15-19 anos de idade, 10% entre 20-44 anos e 17% entre 45-64 anos. Para os pacientes que iniciaram a diálise entre 65-74 anos, 30% faleceram após um ano de tratamento. Além disso, 45% apresentaram alterações coronarianas, incluindo 12% com episódios de infarto agudo do miocárdio; 20% apresentaram doenças vasculares periféricas e 11% doenças vasculares cerebrais. No Brasil, segundo dados do Registro Brasileiro de Diálise e Transplante Renal (1997),³⁶ a estimativa atuarial de sobrevida em 4 anos é de 67%. Esse dado deve ser visto com cautela, pois o registro obteve informações de aproximadamente 30% dos pacientes brasileiros em tratamento para IRCT. As principais causas de óbito foram complicações cardíacas (30%), infecciosas (22%) e cerebrovasculares (21%).

Na faixa etária pediátrica, entre 0-9 anos de idade, 8% faleceram após dois anos de evolução para IRCT. As estimativas de sobrevida após cinco anos do início da diálise ou transplante foram as seguintes: entre 0-4 anos foi de 85%, entre 5-9 anos, 95%, entre 10-14 anos, 90% e entre 15-19 anos foi de 89,5%. Para os pacientes pediátricos, considerando a faixa etária entre 0-19 anos de idade, a taxa de mortalidade por 1.000 pacientes/ano calculada no período entre 1996-1997 foi de 18,9, enquanto na faixa entre 20-44 essa taxa atingiu 57,1. As principais causas de óbito na faixa etária pediátrica foram complicações infecciosas e distúrbios cardiovasculares.⁴⁹

Além das taxas de mortalidade serem altas em todas as faixas etárias, os pacientes com IRCT vivenciam alta morbidade. A frequência e a duração das hospitalizações têm sido utilizadas como indicador de morbidade ou medida objetiva de qualidade de vida, devido ao impacto que causam na vida dos pacientes.⁵⁷ Além do impacto na vida dos indivíduos, sabe-se que, nos Estados Unidos, do total dos gastos com o tratamento da IRCT, 40% são devidos à hospitalização.⁵⁸ De acordo com dados do USRDS (1999),⁵⁹ o número médio de internações em 1995 foi de 1,3 por paciente abaixo de 65 anos. A média de dias de internação foi de 11,4 para o mesmo grupo. Na faixa etária pediátrica, no ano de 1997, observou-se taxa de 144 admissões hospitalares por 100 pacientes-anos, entre 0-14 anos de idade, e de 101 admissões na faixa entre 15-19 anos. Essa taxa foi significativamente maior para as crianças em hemodiálise, quando comparadas aos pacientes em diálise peritoneal. Evidentemente, além do impacto econômico para o sistema de saúde, esse quadro representa alto impacto no tocante ao desenvolvimento normal das crianças e adolescentes, considerando-se os aspectos sociais, emocionais e cognitivos. Assim, apesar dos progressos obtidos no tratamento da IRCT, especialmente nos

países desenvolvidos, o quadro geral é preocupante. A alta morbidade e a mortalidade associadas ao tratamento dialítico têm estimulado estudos que visam a detecção de fatores que possam ser corrigidos, objetivando a melhoria do tratamento da insuficiência renal terminal.

ABORDAGEM CONSERVADORA DA IRC

A adequada abordagem conservadora, ou seja, antes do início dos métodos de substituição renal, pode contribuir para a redução da morbimortalidade. A atenção e os cuidados na abordagem conservadora da IRC podem ser a chave para uma melhor evolução do tratamento da IRCT.^{11,12} Alguns fatores presentes antes da IRCT podem prever a evolução em diálise e podem ser modificados no tratamento conservador. Entre estes incluem-se a anemia, a hipertrofia ventricular esquerda, o hiperparatireoidismo secundário e a desnutrição.⁵⁹

Os principais estudos comparam a evolução dos pacientes que tiveram acesso ao tratamento pré-dialítico, tendo sido encaminhados precocemente ao nefrologista, com aqueles referendados tardiamente para o tratamento da IRCT. Os estudos que avaliam o impacto do tratamento na fase pré-dialítica da insuficiência renal são relativamente pouco frequentes. Nessa revisão não foram encontrados estudos abordando a faixa etária pediátrica, reforçando a importância da experiência desenvolvida no HC-UFGM.

A maioria dos estudos indica que o encaminhamento tardio do paciente com IRC para uma equipe de nefrologia tem contribuído para maior morbimortalidade dos pacientes em diálise, reduzindo a expectativa e a qualidade de vida, e aumentando os custos do tratamento. Levin et al.⁶⁰ avaliaram programas multidisciplinares em duas diferentes cidades canadenses: Vancouver e Toronto.

O primeiro, um estudo de corte prospectivo, comparou dois grupos expostos ou não ao cuidado multidisciplinar pré-dialítico. O segundo, trata-se de estudo retrospectivo que avaliou a evolução dos pacientes antes e após a introdução de programa multidisciplinar pré-dialítico. Embora criados independentemente, ambos os programas visavam diminuir o início da diálise em caráter de urgência, melhorar o preparo para a diálise e otimizar a utilização dos recursos. O programa de Vancouver foi capaz de diminuir o número de sessões de diálise em caráter de urgência (13% *versus* 35%; $p < 0,05$) e de reduzir os dias de hospitalização no primeiro mês de diálise (6,5 dias *versus* 13,5 dias; $p < 0,05$). Houve redução de custos superior a 4.000 dólares por paciente. O estudo de Toronto demonstrou sucesso na criação pré-diálise de acessos dialíticos (86,3% dos pacientes), mas não demonstrou benefícios em termos de iniciação eletiva da diálise. Esse estudo concluiu que a abordagem multidisciplinar

plinar pré-dialítica pode ter impacto positivo, mas elementos essenciais para o sucesso incluem o encaminhamento precoce, a existência de recursos e infra-estrutura e, ainda, a presença de centros dialíticos disponíveis. Arora et al.⁶¹ avaliaram se o encaminhamento tardio ao nefrologista pode levar à inadequação do tratamento antes da diálise. Foram analisados 135 pacientes; desses, 30 (22%) tiveram a sua primeira consulta com o nefrologista em período inferior a 4 meses antes do início da diálise (grupo de encaminhamento tardio). Comparando-se os grupos, os pacientes referendados tardiamente apresentaram maior frequência de hipoalbuminemia (56% *versus* 80%), de hematócrito inferior a 28% (33% *versus* 55%) e ritmo de filtração glomerular menor que 5ml/min por 1,73m² (17% *versus* 40%) no início da diálise. Uma menor proporção desses pacientes fez uso de eritropoietina (40% *versus* 17%) ou apresentava acesso vascular permanente funcionando na primeira sessão de hemodiálise (40% *versus* 4%). Os autores concluíram que o encaminhamento tardio ao nefrologista é freqüente nos EUA e se associa a cuidados deficientes no período pré-dialise.

Apesar de grande parte dos estudos serem retrospectivos, há consenso quanto à deficiência na abordagem pré-dialítica da maioria dos pacientes.^{7,62-73} A grande incidência de pacientes encaminhados sem acesso vascular, a alta frequência de utilização de cateteres temporários de diálise, em conjunto com a grande porcentagem de pacientes que necessitam de hospitalizações dispendiosas e prolongadas no início do processo dialítico, comprovam este fato.

Contudo, o tratamento da insuficiência renal crônica é tema complexo, não se esgotando na questão do encaminhamento precoce. Há necessidade de identificar os pacientes com IRC em estágio precoce, mas também de instituir precocemente estratégias terapêuticas, visando combater as comorbidades e retardar a progressão da doença.⁵ O tratamento conservador pré-dialítico envolve intervenções precoces, com o objetivo de diminuir a velocidade de progressão da IRC, o manejo cuidadoso das complicações urêmicas, a confecção em tempo hábil de acesso vascular dialítico, o início em tempo adequado da terapêutica dialítica e a implementação de programas educacionais voltados à máxima reabilitação. Embora a patogênese da doença renal progressiva não seja completamente conhecida, estudos experimentais em animais e alguns estudos em humanos têm sugerido que a progressão de diferentes tipos de doenças renais pode decorrer de fatores hemodinâmicos e metabólicos, além da atividade da doença.^{74,75} Logo, intervenções que reduzam a pressão intra-glomerular, como controle da ingestão protéica, o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina, o controle da glicemia e da pressão

arterial têm se mostrado benéficas em retardar a progressão da doença renal em alguns estudos experimentais.⁷⁴⁻⁷⁸ São evidências experimentais que estão à espera de melhor correlação clínica em humanos, e inúmeros registros buscam relacionar os achados experimentais aos acontecimentos clínicos. Vários estudos correlacionaram a hipoalbuminemia no início da diálise com a mortalidade subsequente.^{7,79-86} A hipoalbuminemia também tem sido associada ao aumento das taxas de hospitalização.^{87,88} Alguns autores defendem que o início da diálise com nível de função renal residual alto (início precoce) possa diminuir a morbimortalidade, quando comparado àqueles com início tardio. Esta hipótese se baseia no fato de que a função renal em declínio se relaciona à desnutrição e que a desnutrição no início da diálise se relaciona a uma pior evolução.⁵⁷

Com relação à disponibilização de acesso dialítico em tempo hábil, Obrador⁵⁷ relembra que o uso de cateteres temporários em pacientes sem acesso vascular permanente ou naqueles com perda precoce do acesso é causa de maior morbidade e mortalidade. O uso de cateteres temporários se associa a complicações como a estenose venosa central em até 40% dos pacientes que recebiam um cateter de subclávia.⁸⁹ A mortalidade esperada entre os pacientes dialisados com cateter venoso é maior do que com acesso permanente funcionando.

Entretanto, a adequada abordagem da IRC é complexa, envolve altos custos e necessariamente de uma equipe interdisciplinar. À medida que o conhecimento dos mecanismos de progressão da doença renal vem se expandindo, a inter-relação entre o nefrologista, o paciente e seus familiares torna-se complexa e a participação de outros profissionais torna-se inevitável e imprescindível. A equipe deve incluir médicos, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, assistentes sociais, urologistas, entre outros. Além disso, quando o paciente inicia com progressiva queda da função renal, necessitará além desses profissionais de múltiplos serviços ambulatoriais e hospitalares.

Na Figura 2, pode ser observado diagrama dessa complexa teia de inter-relações que envolve a relação médico-paciente na insuficiência renal crônica. Entretanto, a adequada abordagem dos pacientes com IRC, especialmente na faixa etária pediátrica, ainda carece de estudos prospectivos que avaliem a melhor forma de intervenção e estabeleçam um novo paradigma nos cuidados desse complexo problema de saúde pública. A Figura 3 sintetiza uma possível abordagem que procura incorporar os principais avanços estabelecidos em estudo clínicos de tratamento da insuficiência renal crônica.

Figura 2 - Diagrama ilustrativo da complexidade das inter-relações do paciente com insuficiência renal crônica, a nefrologia e as demais áreas de apoio à abordagem do problema (Adaptado do Bolton, J Am Soc Nephrol, 1998)

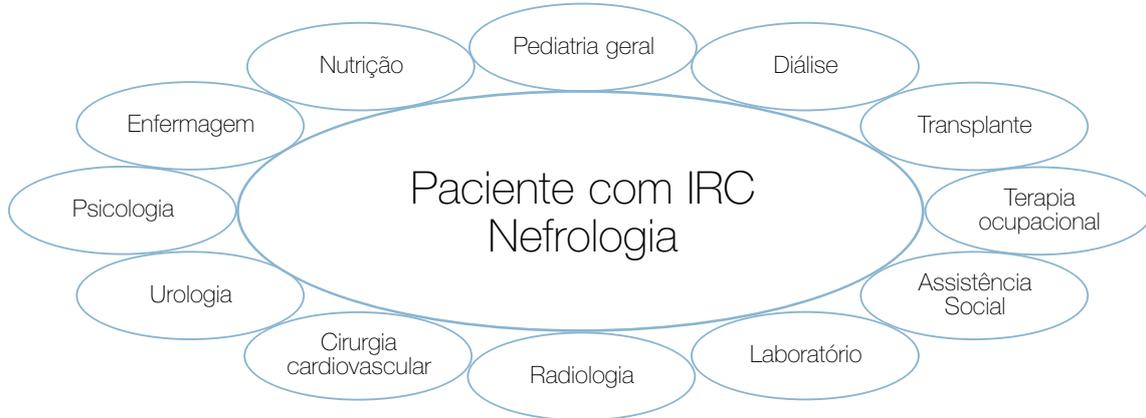


Figura 3 - Organograma da abordagem apropriada da IRC em tratamento conservador (Adaptado de Obrador et al., 1998)



CONCLUSÃO

Com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes com insuficiência renal crônica e otimizar os gastos públicos com a saúde, é necessário que sejam desenvolvidas medidas de prevenção, consideradas de nível terciário, visando diminuir a velocidade de progres-

são da insuficiência renal já instalada. É também indispensável reconhecer e abordar de maneira adequada e precoce as doenças renais (prevenção secundária), assim como prevenir a instalação das nefropatias, através da compreensão de seus fatores predisponentes (prevenção primária).⁹⁰ É importante que o pediatra geral reconheça precocemente os principais problemas que potencialmente possam afetar a função renal das crianças e dos adolescentes, incluindo as infecções urinárias de repetição associadas às anomalias do trato urinário e as glomerulonefrites crônicas associadas a proteinúria, hematúria e hipertensão. Além disso, cabe a esses profissionais o diagnóstico da insuficiência renal crônica em sua fase inicial, que pode se apresentar como déficit pondero-estatural ou anemia de origem obscura. A função renal desses pacientes deve ser cuidadosamente monitorada e essas crianças e adolescentes devem ser encaminhados precocemente a uma unidade terciária de nefro-urologia pediátrica.

SUMMARY

Chronic renal insufficiency is an unusual disease among children, however it causes high mortality rate as well as social problems, and it demands a very expensive treatment. In 1990, o Programa Interdisciplinar de Prevenção w and Tratamento de Insuficiência Renal Crônica de Crianças e Adolescentes was implemented in the HC-UFMG. The present review was based on the experience of this interdisciplinary group in the conservative management of the renal insufficiency before the dialysis or renal transplant. In this study, the current context of the chro-

nic renal insufficiency and its repercussions in terms of individual and public health had been revised, with emphasis in the studies that show the possible benefits of a systematic and interdisciplinary management of these patients.

Keywords: Chronic renal insufficiency; Conservative management; Interdisciplinary

AGRADECIMENTOS

Esse estudo contou com o apoio da Pró-Reitoria de Pós-Graduação da UFMG através do Convênio CAPES/PRPQ/UFMG. Os autores agradecem às equipes de Nutrição, Psicologia, Urologia do HC-UFMG e, em especial, à enfermeira Elizabeth G. Silva e à assistente social Marilene Moreira pela dedicação nos cuidados das crianças inscritas no Programa Interdisciplinar de Prevenção e Tratamento da Insuficiência Renal Crônica em Crianças e Adolescentes no HC-UFMG.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. Compensatory renal hemodynamic injury: a final common pathway of residual nephron destruction. *Am J Kidney Dis* 1982; 1:310-4.
- Diniz JSS. Insuficiência renal crônica na criança: Relato de uma experiência no HC/UFMG. *Rev Med Minas Gerais* 1993; 3:127-33.
- Harmon WE. Overview of chronic renal failure. In: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE, editors. *Pediatric nephrology*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1994.
- Jofre R, López-Gómez JM, Valderrábano F. Quality of life for patient groups. *Kidney Int* 2000; 57:S121-S30.
- Levin A. Consequences of late referral on patient outcomes. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15:8-13.
- Burkart JM. Chronic renal disease: Pre-ESRD and ESRD - a continuum of care. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:S43.
- Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transpl* 1996; 11:2417-20.
- Chugh KS, Jha V. Differences in the care of ESRD patients worldwide: required resources and future outlook. *Kidney Int Suppl* 1995; 50:S7-13.
- Treatment modalities for ESRD patients. *USRDS*. United State Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S54-S66.
- III. Treatment modalities for ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:S51-S62.
- Ganter G. Ueber die Beseitigung giftiger Stoffe aus Blute durch Dialyse. *Munchen Med Wochenschr* 1923; 70:1478-6.
- Maxwell MH, Rockney RB, Kleeman CR. Peritoneal dialysis. I. Technique and applications. *JAMA* 1959; 170:917-21.
- Fine R. Historical perspective of the treatment of ESRD in children. In: Fine R, editor. *End stage renal disease in children*. Philadelphia: WB Saunders; 1984.
- Gretz N, Meisinger E, Strauch M. Influence of the underlying renal disease on the rate of progression. *Contrib Nephrol* 1986; 53:92-101.
- Kolff WJ, Berk HT. Artificial kidney: dialyzer with great area. *Acta Med Scand* 1944; 117:121-4.
- Holliday MS. Dialysis in pediatrics, including use of the artificial kidney. *Pediatrics* 1958; 22:418-20.
- Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. *Ann Surg* 1958; 148:343-8.
- Calne RY. Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by purine analogues. *Transplant Bull* 1961; 28:65-7.
- Goodwin WE, Kaufman JJ, Mims MM. Human renal transplantation. I. Clinical experience with 6 cases of renal homotransplantation. *J Urol* 1963; 89:13-5.
- Borel JF, Feurer C, Magnee C, Stahelin H. Effects of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporin A in animals. *Immunology* 1977; 32:1017-25.
- Calne RY. Immunosuppression for organ grafting -- observations on cyclosporin A. *Immunol Rev* 1979; 46:113-24.
- Starzl TE, Iwatsuki S, Malatack JJ, Zitelli BJ, Gartner JC, Jr. et al. Liver and kidney transplantation in children receiving cyclosporin A and steroids. *J Pediatr* 1982; 100:681-6.
- Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357:1601-8.
- Hsu CY, Chertow GM. Chronic renal confusion: insufficiency, failure, dysfunction, or disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:415-8.
- Wassner SJ. Conservative management of chronic renal insufficiency. In: Holliday MS, Barrat TM, Avner ED, editors. *Pediatric nephrology*. Baltimore: WB Saunders; 1994:1314-38.
- Morbidity and mortality of renal dialysis: an NIH consensus conference statement. *Consensus Development Conference Panel*. *Ann Intern Med* 1994; 121:62-70.
- Moore E, Aronson A, Northrup T. The assessment of renal function. In: RJ P, editor. *Pediatric nephrology*. Bristol: Wright; 1986. p.404-11.
- Gusmano R, Perfumo F. Worldwide demographic aspects of chronic renal failure in children. *Kidney Int Suppl* 1993; 41:S31-5.
- Deleau J, Andre JL, Briancon S, Musse JP. Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975-1990. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:472-6.
- El-Reshaid K, Kapoor MM, Nampoory MR, El-Reshaid W, Johnny KV. Pediatric dialysis and renal transplantation

- in Kuwait over the past 11 years. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:259-64.
- 31- Schena FP. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy. *Kidney Int* 2000; 57:S39-45.
- 32- Sesso R. Inquérito epidemiológico em unidades de diálise do Brasil. *J Bras Nefrol* 2000; 22:23-6.
- 33- Garcia C, Goldani J, Garcia V. Paediatric dialysis and renal transplantation in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:74-7.
- 34- Grunberg J, Verocay C. Uruguay: Pediatric Nephrology during demographic and epidemiological transition in Latin America. In: Holliday MS, Barrat TM, Avner ED, editors. *Pediatric nephrology*. Baltimore: WB Saunders; 1994. p.1432-4.
- 35- Lagomarsimo E, Valenzuela A, Cavagnaro F, Solar E. Chronic renal failure in pediatrics 1996. Chilean survey. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:288-91.
- 36- <http://www.unifesp.br/dis/gamba/97/rbdt97.htm>, 1997.
- 37- II. Incidence and prevalence of ESRD. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:S40-50.
- 38- <http://www.unifesp.br/dis/gamba/93/rbdt93.htm>, 1993.
- 39- Habib R, Broyer M, Benmaiz H. Chronic renal failure in children. Causes, rate of deterioration and survival data. *Nephron* 1973; 11:209-20.
- 40- Helin I, Winberg J. Chronic renal failure in Swedish children. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69:607-11.
- 41- Zilleruelo G, Andia J, Gorman HM, Strauss J. Chronic renal failure in children: analysis of main causes and deterioration rate in 81 children. *Int J Pediatr Nephrol* 1980; 1:30-3.
- 42- Arbus GS, Galiwango J, DeMaria JE, Churchill BM. The first 10 years of the dialysis-transplantation program at The Hospital for Sick Children, Toronto. 2. Transplantation and complications of chronic renal failure. *Can Med Assoc J* 1980; 122:659-64.
- 43- Pistor K, Scharer K, Olbing H, Tamminen-Mobius T. Children with chronic renal failure in the Federal Republic of Germany: II. Primary renal diseases, age and intervals from early renal failure to renal death. *Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Clin Nephrol* 1985; 23:278-84.
- 44- Brunner FP, Fassbinder W, Broyer M, Oules R, Brynner H, Rizzoni G et al. Survival on renal replacement therapy: data from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3:109-22.
- 45- Avner ED, Chavers B, Sullivan EK, Tejani A. Renal transplantation and chronic dialysis in children and adolescents: the 1993 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:61-73.
- 46- Esbjorner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:438-42.
- 47- Warady BA, Hebert D, Sullivan EK, Alexander SR, Tejani A. Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:49-64.
- 48- Fivush BA, Jabs K, Neu AM, Sullivan EK, Feld L, Kohaut E, Fine R. Chronic renal insufficiency in children and adolescents: the 1996 annual report of NAPRTCS. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:328-37.
- 49- VI. Causes of death in ESRD. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:S87-94.
- 50- Esbjorner E, Aronson S, Berg U, Jodal U, Linne T. Children with chronic renal failure in Sweden 1978-1985. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:249-52; discussion 253-54.
- 51- Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB, et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:157-65.
- 52- Collins AJ. End-stage renal disease. Are we ready for an emerging epidemic? *Postgrad Med* 2000; 108:13-5.
- 53- Rutkowski B. Changing pattern of end-stage renal disease in central and eastern Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:156-60.
- 54- X. The economic cost of ESRD and Medicare spending for alternative modalities of treatment. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:S124-39.
- 55- Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2753-8.
- 56- Biesen WV, Wiedemann M, Lameire N. End-Stage renal disease treatment: A European perspective. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:S55-62.
- 57- Obrador GT, Pereira BJ. Early referral to the nephrologist and timely initiation of renal replacement therapy: a paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:398-17.
- 58- Hood SA, Sondheimer JH. Impact of Pre-ESRD management on dialysis outcomes: a review. *Seminars in Dialysis* 1998; 11:175-80.
- 59- IX. Hospitalization in ESRD. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:S114-23.
- 60- Levin A, Lewis M, Mortiboy P, Faber S, Hare I, Porter EC, Mendelssohn DC. Multidisciplinary predialysis programs: quantification and limitations of their impact on patient outcomes in two Canadian settings. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:533-40.
- 61- Arora P, Obrador GT, Ruthazer R, Kausz AT, Meyer KB, Jenuleson CS, Pereira BJ. Prevalence, predictors, and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1281-6.
- 62- Ratcliffe PJ, Phillips RE, Oliver DO. Late referral for maintenance dialysis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:441-3.

- 63- Innes A, Rowe PA, Burden RP, Morgan AG. Early deaths on renal replacement therapy: the need for early nephrological referral. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7:467-71.
- 64- Campbell JD, Ewigman B, Hosokawa M, Van Stone JC. The timing of referral of patients with end-stage renal disease. *Dialysis transplantation* 1989; 18:660-80.
- 65- Jungers P, Zingraff J, Page B, Albouze G, Hannedouche T, Man NK. Detrimental effects of late referral in patients with chronic renal failure: a case-control study. *Kidney Int Suppl* 1993; 41:S170-3.
- 66- Khan IH, Catto GR, Edward N, MacLeod AM. Death during the first 90 days of dialysis: a case control study. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:276-80.
- 67- Ifudu O, Dawood M, Homel P, Friedman EA. Excess morbidity in patients starting uremia therapy without prior care by a nephrologist. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:841-5.
- 68- Rasgon SA, Chemleski BL, Ho S, Widrow L, Yeoh HH, Schwankovsky L et al. Benefits of a multidisciplinary predialysis program in maintaining employment among patients on home dialysis. *Adv Perit Dial* 1996; 12:132-5.
- 69- Muirhead N, Blyndal K. Potential cost savings of planned dialysis start. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:553A.
- 70- Clyne N, Bjorvell H, Klang B, Sundstedt C. Patient education in groups in the predialysis stage results in better adaptation to dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:1442A.
- 71- Binik YM, Devins GM, Barre PE, Guttmann RD, Hollomby DJ, Mandin H, et al. Live and learn: patient education delays the need to initiate renal replacement therapy in end-stage renal disease. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181:371-6.
- 72- Schmidt RJ, Domico JR, Sorkin MI, Hobbs G. Early referral and its impact on emergent first dialyses, health care costs, and outcome. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 278-83.
- 73- Lameire N, Van Biesen W. The pattern of referral of patients with end-stage renal disease to the nephrologist-- a European survey. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 16-23.
- 74- Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1985; 76:612-9.
- 75- Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307:652-9.
- 76- Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241:F85-93.
- 77- Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int* 1986; 30:509-17.
- 78- Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77:1925-30.
- 79- Degoulet P, Legrain M, Reach I, Aime F, Devries C, Rojas P, Jacobs C. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 1982; 31:103-10.
- 80- Acchiardo SR, Moore LW, Latour PA. Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1983; 16:S199-203.
- 81- Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:458-82.
- 82- Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ, LaPlante P, Barre P, Cartier P et al. Canadian Hemodialysis Morbidity Study. *Am J Kidney Dis* 1992; 19:214-34.
- 83- Port FK. Morbidity and mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 1994; 46:1728-37.
- 84- Collins AJ, Ma JZ, Umen A, Keshaviah P. Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:272-82.
- 85- Iseki K, Uehara H, Nishime K, Tokuyama K, Yoshihara K, Kinjo K et al. Impact of the initial levels of laboratory variables on survival in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:541-8.
- 86- McCusker FX, Teehan BP, Thorpe KE, Keshaviah PR, Churchill DN. How much peritoneal dialysis is required for the maintenance of a good nutritional state? Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *Kidney Int Suppl* 1996; 56:S56-61.
- 87- Kopple JD. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:1002-9.
- 88- Ikizler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50:343-57.
- 89- Schillinger F, Schillinger D, Montagnac R, Milcent T. Post catheterisation vein stenosis in haemodialysis: comparative angiographic study of 50 subclavian and 50 internal jugular accesses. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6:722-4.
- 90- Ronco P, Rossert J, Terzi F, Friedlander G. [Progression of chronic renal insufficiency]. *Rev Prat* 1998; 48:241-7.