

Neimar da Silva Fernandes<sup>1</sup>  
Edson José de Carvalho Magacho<sup>1,2</sup>  
Luciana Tirapani dos Santos Dalamura<sup>2</sup>  
Luciana Senra de Souza Sodré<sup>1</sup>  
Natália Maria da Silva Fernandes<sup>1</sup>  
Marcus Gomes Bastos<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup>Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

✉ **Neimar Fernandes**

R. Néelson Gomes de Carvalho, 38, 401,  
Vale do Ipê, Juiz de Fora, MG  
CEP: 36035-410  
E-mail: rosellaa301@gmail.com

Submetido: 18/08/2024

Aceito: 05/02/2025

## RESUMO

**Introdução:** A doença renal crônica (DRC) é passível de rastreamento populacional por ser grave, frequente e cumprir os critérios epidemiológicos estabelecidos para rastreamento de uma patologia. **Objetivo:** Avaliar a variabilidade de marcadores morfofuncionais e mortalidade após rastreamento da DRC. **Material e Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte prospectivo, no período de 2011 a 2022. Os participantes do estudo Scored (fase 1) foram incluídos na fase 2. A variabilidade dos marcadores da DRC foi avaliada em um intervalo mínimo de três meses. Pacientes com DRC comparados com não DRC, sobreviventes e não sobreviventes, foram comparados pelos testes qui-quadrado, t-Student ou ANOVA. Os fatores associados à sobrevida foram ajustados para fatores de confusão, por meio de modelo de regressão de Cox, considerando IC 95%. **Resultados:** Na fase 1, com 600 indivíduos, o diagnóstico de DRC foi baseado na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em 3,5%, relação albumina/creatinina em 3,0% e presença de hematuria glomerular (HtG) em 9,5% dos avaliados. Os pacientes com DRC eram não brancos, mais velhos e apresentavam níveis mais elevados de colesterol total e LDL. Na fase 2, com 103 participantes, a análise bivariada mostrou que idade mais avançada, menor renda, pressão arterial sistólica e diastólica mais elevada, histórico de hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença coronariana, tabagismo, níveis mais elevados de ácido úrico e glicose foram associados ao óbito. Na análise de regressão multivariada, apenas a idade e a HtG foram preditores de mortalidade. **Conclusão:** A HtG mostrou-se um marcador com menor variabilidade no diagnóstico de DRC e no desfecho mortalidade. A variabilidade nos marcadores funcionais e estruturais renais reforça a necessidade de observação do critério de cronicidade no diagnóstico da DRC.

**Palavras-chave:** Programas de Triagem Diagnóstica; Doença Renal Crônica; Hematuria; Mortalidade.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic kidney disease (CKD) is subject to population screening as it is severe, frequent and meets the epidemiological criteria established for pathology screening. **Objective:** To evaluate the variability of morphofunctional markers in CKD diagnosis and mortality afterward. **Material and Methods:** A prospective cohort study was carried out from 2011 to 2022. Participants in the Scored study (Phase 1) were included in Phase 2. The variability of the markers of CKD was assessed in a minimal interval of three months. CKD patients compared to non CKD, survivors and non survivors, were compared by Chi-Square, t-Student or ANOVA tests. Factors associated with survival were adjusted for confounders, by a Cox regression model, considering CI 95%. **Results:** Phase 1, with 600 individuals, CKD was diagnosed based on eGFR in 3.5%, albumin/creatinine ratio in 3.0%, and the presence of glomerular hematuria (HtG) in 9.5% of those evaluated. CKD patients were non whites, older and presented higher levels of total cholesterol and LDL. Phase 2, with 103 participants, bivariate analysis shows that the older age, lower income, higher systolic and diastolic blood pressure, history of arterial hypertension, diabetes mellitus, coronary disease, smoking, higher levels of uric acid and glucose were associated with death. In multivariate regression analysis, only age and HtG were predictors of mortality. **Conclusion:** HtG proved to be a marker with less variability in the diagnosis of CKD and for the mortality outcome. The variability in renal functional and structural markers reinforces the need to observe the chronicity criterion in the diagnosis of CKD.

**Keywords:** Diagnostic Screening Programs; Chronic Kidney Disease; Hematuria; Mortality.

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) foi mais bem caracterizada em 2002, após uma força tarefa que uniformizou o seu conceito, além de classificá-la em estágios.<sup>1</sup> Esta iniciativa favoreceu não só o melhor conhecimento sobre a doença do ponto de vista de prevalência e incidência, como favoreceu a comparação de estudos. Esta classificação foi revista e melhorada em 2012, quando a DRC foi dividida em cinco categorias, de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG), e acrescida albuminúria como fator prognóstico na classificação, mantendo-se o intervalo de três meses entre as avaliações. Os marcadores de lesão renal descritos (um ou mais) foram: albuminúria (> 30 mg/24h; relação albumina/creatinina 30 mg/g); anormalidades no sedimento urinário; distúrbios eletrolíticos e outros devido a lesões tubulares; anormalidades detectadas por exame histológico; anormalidades estruturais detectadas por exame de imagem; história de transplante renal ou TFG diminuída: < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (categorias de TFG G3a-G5).<sup>2</sup>

As principais causas de DRC são o diabetes *mellitus* (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS). No contexto dessas patologias, fatores que estão associados à pior progressão da doença são a HAS não controlada, proteinúria, anemia, acidose metabólica, hiperuricemia, dentre outros. A ocorrência de hematúria glomerular (HtG) no sedimento urinário tem sua importância bem determinada no contexto da glomerulopatia por imunoglobulina A (IgA), porém, sua importância no contexto geral da DRC ainda é alvo de controvérsias.<sup>3-17</sup>

Em 2014, foi realizado na Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), um estudo<sup>18</sup> para validação do questionário *Screening for Occult Renal Disease (Scored)* na população geral, pois os estudos de rastreamento para DRC são, em geral, realizados em populações de alto risco. A utilização do questionário, prévio à realização de exames laboratoriais, foi realizada para avaliar se ocorreria aumento da sensibilidade da triagem. Para validação do questionário original, foi calculada a sensibilidade, a especificidade, a acurácia, valores preditivos positivos (VPP) e valores preditivos negativos (VPN). O questionário *Scored* apresentou sensibilidade de 80,0%, especificidade de 65,0%, VPP de 14,0%, VPN de 97,0% e acurácia de 66,0%.<sup>18</sup>

A DRC é uma patologia passível de rastreamento populacional, pois é grave, frequente e obedece aos critérios epidemiológicos que classificam a necessidade de rastreamento de uma patologia.<sup>19-21</sup> Esses critérios referem-se que a doença é passível de rastreamento se for um importante problema de saúde pública (grave e frequente); apresentar sua fase inicial reconhecível e assintomática; seu curso natural for conhecido (progressão, efeitos, etc); apresentar teste adequado

para diagnóstico (alta especificidade, aceitável para população); houver tratamentos disponíveis e seu tratamento precoce melhorar o prognóstico, além do diagnóstico levar à diminuição de custos médicos e psicológicos.<sup>19-21</sup>

Um dado relevante a ser referido é que vários estudos de rastreamento na DRC avaliam os marcadores morfofuncionais apenas em um momento.<sup>3,5,6,10,11,13,15,17,22-24</sup> Outro problema metodológico é que a HtG é avaliada apenas com fita de imersão, não sendo, em sua maioria, observada a presença de dimorfismo eritrocitário, dada a dificuldade desse método para uso generalizado.<sup>25</sup> É importante referir que, caso seja detectada hematúria, deve-se avaliar a urina por microscopia de contraste de fase para avaliar a presença de dimorfismo eritrocitário. A presença de mais de 5% de acantócitos na amostra é o melhor critério para determinar a origem glomerular da referida amostra.<sup>25</sup> A questão que fica é, o quanto a dosagem única dos marcadores morfofuncionais renais e a não observância do dimorfismo eritrocitário podem interferir nos dados, notadamente sobre prevalência.

Com relação ao impacto dos marcadores na progressão da DRC e na mortalidade, sabe-se que, pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) diminuída apresentam maior mortalidade, conforme demonstrou um clássico estudo com base populacional.<sup>26</sup> Foi observado nesse estudo que a TFGe foi um fator independentemente associado à mortalidade, eventos cardiovasculares e hospitalizações. A presença de proteinúria também foi associada não só à progressão da DRC, como à maior mortalidade cardiovascular.<sup>27</sup> Novamente fica a questão de qual é a relevância da hematúria, tanto para progressão da DRC quanto para mortalidade. Outro estudo<sup>13</sup> avaliou a presença de hematúria por fita de imersão, em única medida, em 3.272 participantes e encontrou 29,0% com presença de hematúria, concluindo que esta esteve associada ao maior risco de progressão para DRC e mortalidade, em dois anos de acompanhamento.

As evidências publicadas existentes revelaram, por meio de análises de regressão, que diversas características clínicas estão associadas à mortalidade em pacientes com DRC. Contudo, a precisão desses fatores preditivos de mortalidade ainda não foi claramente demonstrada.

A hipótese deste estudo é que, fatores sociodemográficos e a presença de hematúria glomerular estão associados com a progressão da DRC, e que ocorre uma variação normal nos marcadores diagnósticos da doença, reforçando, portanto, como é necessária a dosagem destes em dois momentos durante o rastreamento da DRC.

## OBJETIVO

Diante deste cenário, desenhou-se um estudo com o objetivo de avaliar, em uma coorte, a

variabilidade dos marcadores morfofuncionais, assim como a mortalidade, após dez anos de seguimento do estudo *Scored*.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo de coorte prospectivo, realizado na UFJF, incluiu 103 participantes, que fizeram parte do estudo transversal "avaliação da tabela *Scored* no rastreamento da doença renal crônica para usuários do SUS", da mesma instituição. Este último, considerado fase 1, constituiu-se de 600 participantes, tendo a metodologia deste trabalho se alicerçado a partir do mesmo.<sup>18</sup>

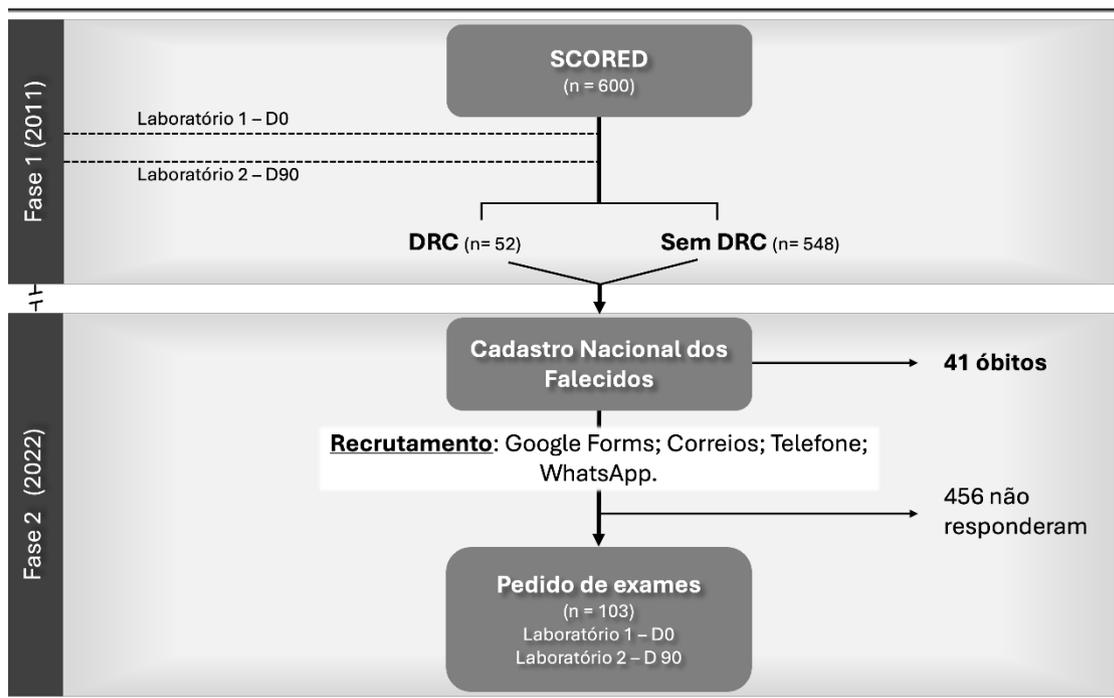
No período de julho de 2011 a julho de 2022, por meio do e-mail institucional, todos os funcionários da UFJF foram convidados a participar do estudo. Todos os indivíduos que se apresentaram como voluntários para participar da pesquisa ou familiares destes foram incluídos no estudo. Foi realizada a coleta dos dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais do estudo (fase 1), dos indivíduos que responderam ao questionário *Scored*, já validado transculturalmente para o português brasileiro.<sup>18</sup> Aos participantes da fase 1, foi enviada uma carta e e-mail e realizado telefonema, convidando-os para participar do atual estudo (fase 2), para reavaliação da TFGe e do exame de urina – elementos anormais de sedimentação (EAS) com piúria e hematúria quantitativa e avaliação de HtG em dois momentos (tempo 0 e 90 dias após, assim como na fase 1) (Figura 1).

Não foram incluídos indivíduos menores de 18

anos, que tivessem ter consciência de ser portador de DRC, que apresentassem temperatura axilar maior que 36,5°C no momento da coleta de dados e mulheres menstruadas até três dias antes do dia da coleta de dados.

A coleta de dados no tempo zero ou basal (fase 1),<sup>18</sup> se deu nos 600 indivíduos, em que foram coletados exames laboratoriais no sangue após jejum de 12 horas: creatinina, hemograma completo, ácido úrico, colesterol total e frações, triglicerídeos, albumina e glicemia. A urina foi, inicialmente, testada para proteinúria e sangue com fita de imersão N-Multistix®. Nos casos de positividade, a albuminúria ou a microalbuminúria foram quantificadas em amostra isolada de jato intermediário da primeira urina do dia, por meio da relação albumina/creatinina (RAC). Os casos de urinas positivas para sangue ou hemoglobina detectados pela fita de imersão foram avaliados por microscopia de contraste de fase, para quantificação e determinação da origem da hematúria.

A hematúria foi quantificada em urina não centrifugada, utilizando-se a câmara de contagem Fuchs-Rosenthal, com microscópio de contraste de fase (Olimpus BX 41, equipado com iluminação positiva de contraste de fase). O diagnóstico de hematúria foi estabelecido quando a contagem de hemácias ultrapassou 10.000/mL. A origem da HtG ou não glomerular, foi estabelecida à sedimentoscopia. Para tal, 10 mL de urina foram centrifugados por 10 minutos a 3.500 rpm. Desta amostra, 9,5 mL do sobrenadante foram desprezados e o depósito ressuspenso em 0,5



**Figura 1:** Fluxograma do estudo na fase 1 (*Score* - triagem para doença renal oculta) e na fase 2 (reavaliação da população submetida ao rastreamento).

mL de urina restante e examinado conforme descrito acima. A origem da HtG foi estabelecida quando se observou dismorfismo eritrocitário e/ou presença de cilindros hemáticos e/ou acantocitúria > 5,0%, ou ainda, ocorrência concomitante de perda anormal de albuminúria.<sup>28,29</sup>

O diagnóstico de DRC seguiu os critérios propostos pelo *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI) da *National Kidney Foundation* (NKF)<sup>1</sup> e referendado no *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) de 2012.<sup>2</sup> A TFG foi estimada a partir da dosagem de creatinina sérica, utilizando-se a equação do estudo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), sem a variável raça na equação.<sup>30,31</sup> Após três meses da avaliação inicial, todos os participantes foram submetidos a nova avaliação da TFG, pesquisa de hematúria e de albuminúria, dados clínicos e laboratoriais.<sup>18</sup> Além disso, foram avaliados dados sociodemográficos (idade, sexo, cor, renda), comorbidades de acordo com o CID 10, tanto na história pessoal quanto familiar e a presença ou não de tabagismo.

Na fase 2, foram contactados todos os indivíduos incluídos na fase 1. Inicialmente, no Cadastro Nacional de Falecidos (CNF) da base de dados de óbitos do Brasil (<https://www.falecidosnobrasil.org.br/>) foi realizada a avaliação dos 600 indivíduos e encontrados 41 óbitos. A seguir, foi enviado convite no *Google Forms* com e-mail (scoredufjf@gmail.com), para todos os participantes do estudo e, posteriormente, feito contato telefônico, por *WhatsApp* e por correio, para aqueles os quais não foi possível contactar pelos meios anteriores. Ao final, na fase 2, conseguiu-se um tamanho amostral de 103 participantes para este segundo momento. As perdas amostrais foram por dificuldade de contato com os participantes, a despeito de múltiplas formas de abordagem em um ano de tentativas. O fluxograma constante na Figura 1 demonstra os passos executados para inclusão dos participantes na fase 2.

Na fase 2, após 10 anos, foram reavaliadas as comorbidades e acrescentado a variável "medicações em uso": inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) (ênfatizadas) e outras. Novamente coletado sangue e urina para realização dos mesmos exames descritos na fase 1 no momento inicial (0) e após 90 dias (1). O desfecho observado foi mortalidade.

### Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando-se o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 15.0. Os dados categóricos foram descritos utilizando-se frequências e percentuais e os dados métricos foram descritos utilizando-se média e desvio-padrão. A fim de correlacionar as variáveis categóricas entre si, foi utilizada a prova exata de *Fisher*

ou o teste qui-quadrado, quando devidamente indicados. Na correlação entre variáveis categóricas binárias com variáveis métricas, foi empregado o teste *t-Student* ou a prova U de *Mann-Whitney*. Para verificar o impacto da epidemia de Covid-19 na coorte, foi realizada uma inspeção no gráfico de dispersão, data de óbito idade *versus* idade de óbito. A fim de se realizar uma análise de sobrevivência a múltiplas variáveis, foi empregado o modelo de regressão de Cox. O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ .

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFJF, em 20 de dezembro de 2021 (parecer nº. 5.177.983), e os participantes foram inscritos somente após fornecerem um consentimento informado por escrito.

## RESULTADOS

Na fase 1 do estudo *Scored*<sup>18</sup>, foram avaliadas as características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais da amostra. Predominaram os indivíduos do gênero masculino (60%), raça branca (65,8%), com renda pessoal de até três salários mínimos (SM) (76,3%) e com menos de 65 anos (86,2%). A HAS (32,5%), seguida de doença vascular periférica (DVP) (9,2%), foram as doenças pregressas mais frequentes; enquanto a HAS (70,3%) e o diabetes *mellitus* (DM) (51,7%) prevaleceram como antecedentes familiares. A comparação entre os participantes com e sem DRC, na fase 1, mostrou que aqueles portadores da doença eram estatisticamente diferentes, relativamente à faixa etária inferior a 60 anos (59,2% versus 65,1%, respectivamente) e à raça branca (63,6% versus 79,5%). As demais variáveis não revelaram diferença estatística.

Ainda na fase 1, ao comparar os exames bioquímicos de sangue e de urina iniciais com os de acompanhamento, foram evidenciadas diferenças estatísticas nos exames iniciais daqueles com DRC, sendo os valores mais elevados de colesterol total ( $p = 0,027$ ) e lipoproteína de baixa densidade (LDL) ( $p = 0,012$ ); já nos exames de acompanhamento, evidenciou-se diferença estatística com valores mais elevados de creatinina sérica ( $p = 0,002$ ) nos participantes com DRC, sem diferenças nos demais exames.

Ao avaliar a variabilidade das anormalidades morfofuncionais renais utilizadas para diagnosticar a DRC, comparando a primeira com a segunda avaliação (após 90 dias) dos 600 participantes, observou-se variação nos percentuais na TFG de 8,8% para 8,0%; na RAC, de 5,0% para 9,7%; e, na HtG, de 16,3% para 23,8% e manutenção das alterações inicialmente observadas em 3,5% das TFG, 3,0% na RAC e 9,5% na HtG.

Nos indivíduos com DRC, o diagnóstico da doença foi estabelecido pela ocorrência mantida de HtG anormal em 52 (62,7%) participantes; na TFG

diminuída, em 13 (15,7%); na RAC alterada, em 13 (15,5%) e RAC e HtG em cinco (6,0%). Ressalta-se que, neste caso, os critérios são mutuamente excludentes.

Na fase 2, comparando os indivíduos que evoluíram para o óbito *versus* não óbito, observou-se que a idade inferior a 60 anos se associou à menor mortalidade, enquanto menor renda, maiores níveis de PA sistólica e diastólica, assim como o diagnóstico de HAS, DM, doença coronariana e tabagismo foram associados à maior mortalidade (Tabela 1). Importante ressaltar que 76 pacientes apresentaram algum dado faltante e, só foram incluídos nessa análise bivariada aqueles com dados totais completos (522 indivíduos - 41 óbitos *versus* 481 não óbitos).

Com relação aos dados laboratoriais, apenas os níveis de ácido úrico e de glicemia mais elevados foram associados à maior mortalidade (Tabela 2).

Avaliando pelo modelo de regressão de Cox, tendo como variável de desfecho o "óbito", observou-se que no modelo 1, apenas idade com  $p < 0,001$  e IC 0,548-0,734 foi relacionada à mortalidade, com menor idade associando-se à melhor sobrevivência; no

modelo 2, ajustado para a idade, HAS e DM, percebeu-se que apenas a idade prosseguiu com significância estatística. No modelo 3, ajustado para idade, HAS, DM e marcadores de filtração glomerular (FG), somente a idade persistiu com significância estatística. Já nos modelos 4 e 5, ajustou-se também para TFGe, RAC e HtG, todos alterados em dois momentos e em modelos diversos respectivamente, além da idade; a presença de HtG associou-se à maior mortalidade (Tabela 3).

Ressalta-se que não houve maior mortalidade no período de 2020 a 2022, o que poderia estar associado ao coronavírus *Disease* 2019 (Covid-19) (Figura 2). No CNF não se encontra a causa de óbito de forma gratuita, para se ter acesso a cada causa *mortis* há um custo de R\$100,00.

Em janeiro de 2020, iniciou-se a pandemia de Covid-19. Neste mesmo ano, cogitou-se em parar a pesquisa, mas o fluxo de mortalidade representado na Figura 2 não justificou tal medida, pois nele se vê que, no ano do óbito, de 2012 até 2022 *versus* a idade no óbito, que a taxa de mortalidade por faixa etária não variou ao longo da década, especialmente nos

**Tabela 1:** Características sociodemográficas, clínicas e patológicas dos participantes, com e sem óbito na fase 2 (após 10 anos).

Variáveis		Amostra inicial n = 600	Óbito n = 41	Não óbito n = 481	p-valor
Gênero	Masculino	360 (60,0%)	19 (46,3%)	174 (36,2%)	0,238
	Feminino	240 (40,0%)	22 (53,7%)	307 (63,8%)	
Raça	Branca	395 (65,8%)	27 (65,9%)	324 (67,4%)	0,863
	Não branca	205 (34,2%)	14 (34,1%)	157 (32,6%)	
Renda mensal	Até 3 SM	458 (76,3%)	37 (90,2%)	356 (74,0%)	0,022*
	> 3 SM	142 (23,7%)	4 (9,8%)	125 (26,0%)	
	< 60 anos	517 (86,2%)	25 (61,0%)	430 (89,4%)	< 0,001*
Idade	60 a 80 anos	81 (13,5%)	15 (36,6%)	50 (10,4%)	
	> 80 anos	2 (0,3%)	1 (2,4%)	1 (0,4%)	
Peso	73,3 ± 16,3	73,9 ± 15,4	73,23 ± 16,5	0,814	
IMC	27,7 ± 5,5	28,8 ± 5,7	27,5 ± 5,7	0,142	
PA sistólica	131 ± 24	148 ± 30	130,1 ± 23,3	< 0,001*	
PA diastólica	84 ± 15	90,9 ± 23,7	83,5 ± 14,1	0,003*	
História pessoal	HAS	195 (32,5%)	22 (57,3%)	135 (28,1%)	< 0,001*
	DM	51 (8,5%)	8 (19,5%)	29 (6,0%)	0,005*
	DVP	55 (9,2%)	5 (12,2%)	39 (8,1%)	0,258
	DC	39 (6,5%)	7 (17,1%)	27 (5,6%)	0,012*
História familiar	HAS	422 (70,3%)	27 (65,9%)	348 (72,3%)	0,370
	DM	310 (51,7%)	17 (41,5%)	252 (52,4%)	0,196
	DVP	104 (17,3%)	7 (17,1%)	80 (16,7%)	0,544
Tabagismo	DC	240 (40,0%)	17 (41,5%)	194 (40,3%)	0,870
		72 (12,0%)	10 (24,4%)	57 (11,9%)	0,029*

DRC: doença renal crônica; n: número na amostra; %: percentual; SM: salário-mínimo; >: maior; <: menor; ±: desvio-padrão; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial em mmHg; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DVP: doença vascular periférica; DC: doença coronariana; \* -  $p \leq 0,05$ , diferença significativa.

**Tabela 2:** Dados laboratoriais (avaliação basal) dos participantes, com e sem óbito na fase 2 (após 10 anos).

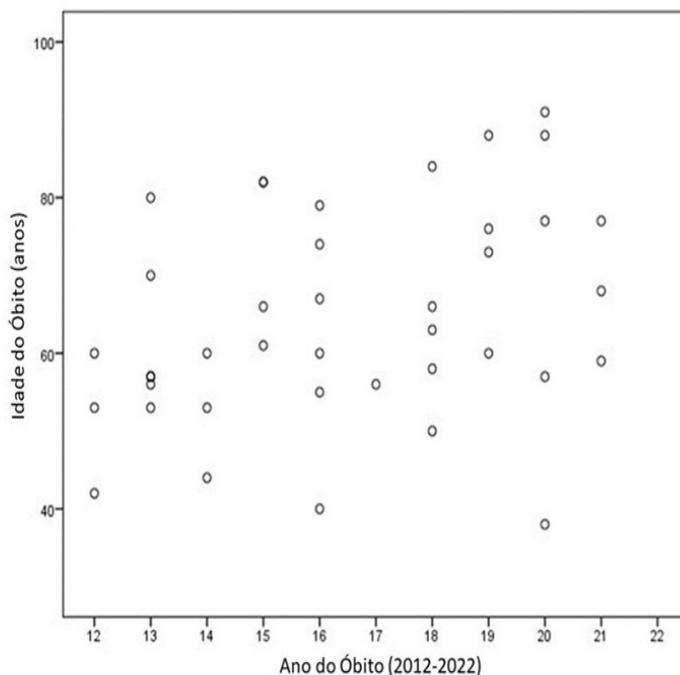
Variáveis	Amostra (103) média ± dp	Óbito (41) média ± dp	Não óbito (62) média ± dp	p-valor
Hemoglobina (g/dL)	14,2 ± 1,3	14,2 ± 1,3	14,2 ± 1,3	0,258
Creatinina sérica (mg/dL)	0,97 ± 0,2	0,97 ± 0,2	0,96 ± 0,18	0,787
Ácido úrico sérico* (mg/dL)	4,6 (3,6 - 5,6)	4,8 (4,3 - 6,0)	4,5 (3,5 - 5,5)	0,047*
Albumina sérica (g/dL)	4,3 ± 1,6	4,2 ± 0,4	4,3 ± 1,7	0,762
Colesterol total (mg/dL)	207 ± 43	210 ± 40	206 ± 43	0,528
HDL colesterol (mg/dL)	50 ± 14	52 ± 16	50 ± 14	0,277
LDL colesterol (mg/dL)	127 ± 64	156 ± 191	124 ± 40	0,290
Triglicérides* (mg/dL)	115 (81 - 178)	141 (83 - 211)	114 (80 - 176)	0,525
Glicemia (mg/dL)	92 ± 31	105 ± 35	90 ± 29	0,002*

±: desvio-padrão; g/dL: grama por decilitro; mg/dL: miligrama por decilitro; \* - mediana; 1º e 3º quartis; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; \* -  $p \leq 0,05$ , diferença significativa.

**Tabela 3:** Regressão de Cox, tendo como variável de desfecho a mortalidade após 10 anos e variáveis predictoras, idade, HAS, DM e marcadores de filtração glomerular (DRCFG), hematúria glomerular (DRCHG) e proteinúria (DRCRAC).

Modelo	Variável	Coefficiente	Exp	Inferior	Superior	p-valor
1	Idade	-0,455	0,634	0,548	0,734	< 0,001*
	Idade	-0,485	0,616	0,52	0,722	< 0,001*
2	HA	0,267	1,306	0,60	2,815	0,496
	DM	0,947	2,579	0,832	7,995	0,101
	Idade	-0,494	0,610	0,516	0,722	< 0,001*
3	HAS	0,312	1,366	0,616	3,033	0,443
	DM	1,021	2,775	0,857	8,993	0,089
	DRCFG	0,411	1,508	0,275	8,281	0,636
	Idade	-0,536	0,585	0,488	0,702	< 0,001*
4	HAS	0,490	1,633	0,715	3,730	0,24
	DM	1,221	3,390	0,979	11,738	0,054
	DRCFG	0,391	1,479	0,284	7,710	0,642
5	DRCHG	1,545	4,687	1,208	18,187	0,026
	Idade	-0,538	0,584	0,486	0,700	< 0,001*
	HAS	0,504	1,655	0,720	3,806	0,235
6	DM	1,177	3,244	0,925	11,37	0,066
	DRCFG	0,587	1,799	0,312	10,36	0,511
	DRCHG	1,484	4,412	1,129	17,243	0,033*
	DRCRAC	-0,520	0,595	0,101	3,500	0,565

-: menos; <: menor; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DRCFG: marcadores de filtração glomerular; DRCHG: marcadores de hematúria glomerular; DRCRAC: marcadores de proteinúria; Exp: exponencial nepperiano do coeficiente, ou seja,  $Exp-1$ =risco; \* -  $p \leq 0,05$ , diferença significativa.



**Figura 2:** Evolução temporal natural e influência da Covid-19.

últimos três anos (2020-2022). Vale ressaltar que, os participantes convidados poderiam chamar familiares para participar da pesquisa. Assim, conseguiu-se uma representatividade nas faixas etárias mais elevadas.

## DISCUSSÃO

A hipótese deste estudo, é de que fatores sociodemográficos e a presença de HtG estão associados com a progressão da DRC e que, ocorre uma variação normal nos marcadores diagnósticos da doença. Portanto, é necessária a dosagem destes em dois momentos durante o rastreamento da DRC.

Iniciando essa discussão, é importante ressaltar que é possível viver bem com a DRC, a despeito desta doença estar associada a dificuldades para os pacientes e seus cuidadores. Diagnóstico precoce e capacitação dos pacientes e os seus parceiros de cuidados, pode ajudar a minimizar o fardo e as consequências dos sintomas relacionados com a DRC, permitindo a participação na vida.<sup>32</sup>

A comparação entre os participantes deste estudo com e sem DRC mostrou que, aqueles portadores da doença foram estatisticamente diferentes, relativamente à faixa etária inferior a 60 anos e à raça branca. É sabido que há uma perda de néfrons fisiológica com o avançar da idade e, portanto, é esperado que pacientes com maior idade apresentem menor TFGe. Recente estudo populacional, com uma grande coorte acompanhada por três anos na China, reproduziu o mesmo resultado.<sup>33</sup> Com relação à cor, os achados deste estudo estão em desacordo com os estudos da literatura

que mostram uma predominância da cor negra entre aqueles portadores de DRC. Pode-se atribuir este achado a um viés da amostra que consta, em sua maioria, de funcionários públicos de uma entidade federal, que são, em sua maioria, brancos. Ressalta-se que esta variável não se revelou importante no modelo de regressão. Outro dado relevante a ser mencionado com relação a essa variável, é que o termo cor é mais apropriado, pois raça é um construto social e, no Brasil, já não se utiliza esta variável para calcular a TFGe. Recentemente, um estudo americano mostrou que grupos étnicos minoritários – aqueles que já são desproporcionalmente afetados pela DM, HAS e DRC – são os mesmos indivíduos que enfrentam desigualdades significativas nos cuidados de saúde renal, incluindo acesso reduzido a cuidados nefrológicos, diálise domiciliar e transplante renal.<sup>34</sup>

Na mesma coorte que participou do estudo *Scored*<sup>18</sup>, de Juiz de Fora, percebeu-se que, após dez anos, as variáveis sociodemográficas e clínicas que se associaram ao óbito foram: mais idosos, menor renda, maior PAS e PAD, HAS, DM, doença coronariana e tabagismo. Laboratorialmente, maiores níveis de ácido úrico e glicemia. Com relação à mortalidade, as variáveis sociodemográficas “maior idade” e “menor renda” são associadas a maior risco de óbito em outros estudos, sendo que a idade apresenta uma relação intuitiva com a mortalidade e a renda pode demonstrar dificuldade de acesso a melhores cuidados em saúde.<sup>34,35</sup> Com relação à HAS e DM, além de serem as principais causas de DRC, são as doenças crônico-degenerativas mais prevalentes no mundo e carregam maior mortalidade, notadamente se associadas à DRC.<sup>34,36</sup> O tabagismo é, sabidamente,

associado à mortalidade e neoplasias, e, notadamente em idosos com hematuria, deve ser rastreada neoplasia como causa da hematuria, que deve ser não glomerular.<sup>3</sup> A doença coronariana e os eventos cardiovasculares mantêm uma relação bidirecional com a DRC, com aumento do risco de doença coronariana/eventos cardiovasculares no contexto da DRC e vice-versa.<sup>26</sup> A relação do ácido úrico e da DRC não é linear, porém, um recente e robusto estudo não revelou associação deste com a progressão da DRC, mas como marcador de mortalidade nesta população.<sup>37</sup>

Relacionado aos marcadores de DRC, vale ressaltar a heterogeneidade destes, quando repetidos após três meses, com melhor performance da HtG. Observou-se neste estudo que, nos indivíduos com DRC, o diagnóstico da DRC foi estabelecido pela ocorrência mantida de HtG anormal em 62,7% participantes, valor muito mais elevado que os outros marcadores. A HtG é um achado relativamente comum e, mesmo na ausência de proteinúria, HAS ou insuficiência renal, sabe-se que está associada a um risco significativamente aumentado de DRC. Uma história familiar detalhada é vital na avaliação dos pacientes e o exame de urina com fita reagente de membros da família em risco pode ajudar a estabelecer o diagnóstico.<sup>3</sup>

Recente estudo realizado no Japão com 552.951 participantes, observou que 146.753 (26,5%) apresentaram hematuria e 56.021 (10,1%) e 8.061 (1,5%) apresentaram proteinúria ocasional e persistente, respectivamente. O estudo apresentou um acompanhamento médio de três anos, e detectou que a mudança anual no declínio da TFGe em participantes com hematuria foi significativamente mais rápida que naqueles sem hematuria. Esse estudo observou, ainda, um efeito isolado da hematuria e um efeito sinérgico com a proteinúria no declínio da TFGe.<sup>38</sup>

Com relação aos marcadores de mortalidade, novamente percebeu-se a idade como preditor independente em análise multivariada. Porém, o que mais chamou a atenção foi o fato de a HtG ter se revelado um preditor isolado de mortalidade nessa população. Uma limitação deste estudo foi a ausência de acesso a toda amostra, para avaliar as patologias desenvolvidas por estes pacientes ao longo dos dez anos de intervalo. Contudo, independentemente deste fator, ressalta-se que a hematuria avaliada foi a HtG, que revelou um marcador de lesão do parênquima renal. O número de óbitos observado na amostra está correto já que, se ocorrido no Brasil, estará incluído na plataforma descrita, mas também não se teve acesso à causa *mortis*. Outro dado relevante é a não influência da pandemia de covid-19 na curva da mortalidade, o que não se revelou uma limitação. Somadas essas duas limitações, ainda assim o melhor modelo foi aquele com a presença de HtG, mais parcimonioso e eurístico.

Ressalta-se estudos que fazem referência à importância da avaliação da HtG no *screening* da

DRC,<sup>3-14</sup> mas quando se observa a relação da HtG com mortalidade em uma relação direta, este dado é ainda controverso.<sup>13</sup> Um estudo coreano de 2023, que avaliou 3.595 pacientes com crise hipertensiva, destes, 1.359 (37,8%) apresentaram hematuria microscópica, em que não há descrição sobre a presença de dismorfismo. A mortalidade por todas as causas em três anos, em pacientes com e sem hematuria microscópica, foi de 25,5% e 16,3%, respectivamente. Após ajuste para variáveis de confusão, os pacientes com hematuria apresentaram um risco significativamente maior de mortalidade por todas as causas em três anos em relação aos pacientes sem hematuria microscópica. Este estudo realizou ainda uma análise de subgrupo, baseada na presença de proteinúria. A hematuria microscópica foi um preditor significativo de mortalidade por todas as causas em pacientes sem proteinúria, mas não em pacientes com proteinúria. Ao final, sugere que a hematuria microscópica pode ser um marcador prognóstico útil, ao permitir a detecção precoce de pacientes com risco aumentado de morte.<sup>39</sup> Este estudo corrobora que a hematuria esteja associada à mortalidade.

Ainda, associando hematuria com mortalidade, outro estudo japonês, de base populacional, no período de 2008 a 2015, avaliou 170.119 homens, sendo que 70.350 foram reavaliados em um ano com relação à presença de hematuria avaliada apenas pela fita. Este estudo concluiu que, em homens, a hematuria persistente foi fator de risco para todas as causas de mortalidade quando comparados com aqueles sem hematuria.<sup>40</sup>

## CONCLUSÃO

Na mesma coorte que participou do estudo *Scored* de Juiz de Fora, MG, percebeu-se que, após dez anos, as variáveis sociodemográficas e clínicas que se associaram ao óbito foram: mais idosos, menor renda, maior pressão arterial sistólica e diastólica, HAS, DM, doença coronariana e tabagismo. Laboratorialmente, maiores níveis de ácido úrico e glicemia.

Em uma análise multivariada, apenas idade e HtG foram preditores de mortalidade.

A HtG revelou-se, não só como marcador diagnóstico com menor variabilidade, como também, um marcador de mortalidade. Além disso, houve variabilidade nos marcadores diagnósticos de DRC, reforçando, portanto, a importância de serem avaliados em dois momentos. Estudos que procurem compreender os mecanismos pelos quais a HtG pode levar à progressão da DRC e estar associada à mortalidade devem ser incentivados.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos autores que contribuíram com o desenvolvimento da pesquisa em todas as etapas.

## REFERÊNCIAS

1. National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [Internet]. *Am J Kidney Dis.* 2002 [citado em 2023 abr. 04]; 39(1):1-266. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11904577/>.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3(1):1-150. DOI: 10.1038/kisup.2012.75.
3. Chan MMY, Gale DP. Isolated microscopic haematuria of glomerular origin: clinical significance and diagnosis in the 21st century. *Clin Med.* 2015; 15(6):576-80. DOI: 10.7861/clinmedicine.15-6-576.
4. Huynh-Do U, Fiedler M, Vogt B. Assessment of kidney function: creatinine is not the whole story. *Internist.* 2018; 59(1):48-56. DOI: 10.1007/s00108-017-0365-2.
5. Kim H, Lee M, Cha MU, Nam KH, An SY, Park S, et al. Microscopic hematuria is a risk factor of incident chronic kidney disease in the Korean general population: a community-based prospective cohort study. *QJM.* 2018; 111(6):389-97. DOI: 10.1093/qjmed/hcy054.
6. Kwon H, Lee DG, Kang HC, Lee JH. Incidence of isolated dipstick hematuria and its association with the glomerular filtration rate: a cross-sectional study from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey V (2010-2012). *Int Urol Nephrol.* 2016; 48(4):451-6. DOI: 10.1007/s11255-016-1215-1.
7. Lee HM, Hyun JI, Min JW, Lee K, Kim YK, Choi EJ, et al. Natural course of biopsy-proven isolated microscopic hematuria: a single center experience of 350 patients. *J Korean Med Sci.* 2016; 31(6):909-14. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.6.909.
8. Li J, Padala SA, Hinnant G, Vakiti A, Mohammed A. My bleeding nephrons! *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2019; 7(1):1-4. DOI: 10.1177/2324709619858126.
9. Lin HYH, Yen CY, Lim LM, Hwang DY, Tsai JC, Hwang SJ, et al. Microscopic haematuria and clinical outcomes in patients with stage 3-5 nondiabetic chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2015; 5(10):1-10. DOI: 10.1038/srep15242.
10. Lin HYH, Niu SW, Kuo IC, Lim LM, Hwang DY, Lee JJ, et al. Hematuria and renal outcomes in patients with diabetic chronic kidney disease. *Am J Med Sci.* 2018; 356(3):268-76. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.06.005.
11. Moreno JA, Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, et al. Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: a review. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(4):523-33. DOI: 10.1007/s00467-015-3119-1.
12. Mwenda V, Githuku J, Gathecha G, Wambugu BM, Roka ZG, Ong'or WO. Prevalence and factors associated with chronic kidney disease among medical inpatients at the Kenyatta National Hospital, Kenya, 2018: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J.* 2019; 33(8):1-11. DOI: 10.11604/pamj.2019.33.321.18114.
13. Orlandi PF, Fujii N, Roy J, Chen HY, Lee Hamm L, Sondheimer JH, et al. Hematuria as a risk factor for progression of chronic kidney disease and death: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *BMC Nephrol.* 2018; 19(1):150. DOI: 10.1186/s12882-018-0951-0.
14. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, De Vriese AS, Sethi S. C3 glomerulopathy: ten years' experience at Mayo clinic. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93(8):991-1008. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.05.019.
15. Shephard RJ. Exercise proteinuria and hematuria: current knowledge and future directions [Internet]. *J Sports Med Phys Fitness.* 2016 [citado em 2023 abr. 04]; 56(9):1060-76. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25854772/>.
16. Xiong M, Wang L, Liu X, Yue S, Dong J, Li Y, et al. Kidney biopsies in elderly Chinese patients: a nationwide survey. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76(2):295-7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.02.438.
17. Yuste C, Rubio-Navarro A, Barraca D, Aragoncillo I, Vega A, Abad S, et al. Haematuria increases progression of advanced proteinuric kidney disease. *PLoS One.* 2015; 10(5):1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0128575.
18. Magacho EJC. Rastreamento da doença renal crônica: validação do questionário "Scored", nomograma para estimativa da taxa de filtração glomerular e avaliação dos marcadores funcional e de lesão do parênquima renal [tese]. Juiz de Fora: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora; 2014.
19. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *Braz J Nephrol.* 2011; 33(1):93-108. DOI: 10.1590/S0101-28002011000100013.
20. Levin A, Okpechi IG, Caskey FJ, Yang CW, Tonelli M, Jha V. Perspectives on early detection of chronic kidney disease: the facts, the questions, and a proposed framework for 2023 and beyond. *Kidney Int.* 2023; 103(6):1004-8. DOI: 10.1016/j.kint.2023.03.009.
21. Levin A, Stevens PE. Early detection of CKD: the benefits, limitations and effects on prognosis. *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7(8):446-57. DOI: 10.1038/nrneph.2011.86.
22. Fatema K, Abedin Z, Mansur A, Rahman F, Khatun T, Sumi N, et al. Screening for chronic kidney diseases

- among an adult population. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013; 24(3):534-41. DOI: 10.4103/1319-2442.111049.
23. Kwan TH, Cheng YL, Li PKT. Early detection and prevention programs for kidney diseases in Hong Kong. *Clin Nephrol.* 2015; 83(7 suppl. 1):49-51. DOI: 10.5414/cnp83s049.
24. Otieno FCF, Ogola EN, Kimando MW, Mutai K. The burden of unrecognised chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes at a county hospital clinic in Kenya: implications to care and need for screening. *BMC Nephrol.* 2020; 21(1):1-11. DOI: 10.1186/s12882-020-1705-3.
25. Singh AK, Farag YMK, Mittal BV, Subramanian KK, Reddy SRK, Acharya VN, et al. Epidemiology and risk factors of chronic kidney disease in India - results from the SEEK (Screening and Early Evaluation of Kidney Disease) study. *BMC Nephrol.* 2013; 14(5):1-10. DOI: 10.1186/1471-2369-14-114.
26. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351(13):1296-305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.
27. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017; 389(10075):1238-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
28. Fairley KF, Birch DF. Hematuria: a simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney Int.* 1982; 21(1):105-8. DOI: 10.1038/ki.1982.16.
29. Carmo PAV, Magalhães SS, Carmo WB, Fernandes NS, Bastos R, Andrade LCF, et al. Avaliação comparativa da sedimentoscopia urinária realizada pelo nefrologista e pelo profissional de análises clínicas em pacientes com glomerulopatias [Internet]. *J Bras Nefrol.* 2007 [citado em 2023 abr. 04]; 29(2):90-4. Disponível em: [https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/08/jbn\\_v29n2a6.pdf](https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/08/jbn_v29n2a6.pdf).
30. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9):604-12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
31. Magacho EJC, Pereira AC, Mansur HN, Bastos MG. Nomograma para a estimação da taxa de filtração glomerular baseado na fórmula CKD-EPI. *J Bras Nefrol.* 2012; 34(3):313-5. DOI: 10.5935/0101-2800.20120017.
32. Kalantar-Zadeh K, Li PKT, Tantisattamo E, Kumaraswami L, Liakopoulos V, Lui SF, et al. Living well with kidney disease by patient and care-partner empowerment: kidney health for everyone everywhere. *Clin Nephrol.* 2021; 95(3):115-22. DOI: 10.5414/CN110436.
33. Wang T, Zhou Z, Ren L, Shen Z, Li J, Zhang L. Prediction of the risk of 3-year chronic kidney disease among elderly people: a community-based cohort study. *Ren Fail.* 2024; 46(1):2303205. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2303205.
34. Charles K, Lewis MJ, Montgomery E, Reid M. The 2021 chronic kidney disease epidemiology collaboration race-free estimated glomerular filtration rate equations in kidney disease: leading the way in ending disparities. *Health Equity.* 2024; 8(1):39-45. DOI: 10.1089/heaq.2023.0038.
35. Ren Y, Wang Z, Wang Q. The trend of hypertension-related chronic kidney disease from 1990 to 2019 and its predictions over 25 years: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Int Urol Nephrol.* 2024; 56(2):707-718. DOI: 10.1007/s11255-023-03707-w.
36. Liu W, Zhang D, Wang R, Chen J, Zhang J, Tao D, et al. Global trends in the burden of chronic kidney disease attributable to type 2 diabetes: an age-period-cohort analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2024; 26(2):602-10. DOI: 10.1111/dom.15349.
37. Liu YF, Han L, Geng YH, Wang HH, Yan JH, Tu SH. Nonlinearity association between hyperuricemia and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2024; 14(1):673. DOI: 10.1038/s41598-023-51010-6.
38. Tasaki H, Eriguchi M, Yoshida H, Uemura T, Fukata F, Nishimoto M, et al. Synergistic effect of proteinuria on dipstick hematuria-related decline in kidney function: the Japan Specific Health Checkups (J-SHC) Study. *Clin Exp Nephrol.* 2023; 27(12):990-1000. DOI: 10.1007/s10157-023-02390-6.
39. Yu MY, Park JK, Kim BS, Kim HJ, Shin J, Shin JH. Association of microscopic hematuria with long-term mortality in patients with hypertensive crisis. *J Nephrol.* 2023; 36(1):147-55. DOI: 10.1007/s40620-022-01421-x.
40. Iseki K, Konta T, Asahi K, Yamagata K, Fujimoto S, Tsuruya K, et al. Higher cardiovascular mortality in men with persistent dipstick hematuria. *Clin Exp Nephrol.* 2021; 25(2):150-56. DOI: 10.1007/s10157-020-01971-z.