



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE  
PRÓ REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA AMAZÔNIA OCIDENTAL**

**BRUNO LUIS BIAZI**

**COMPARAÇÃO DA MORTALIDADE E INCIDÊNCIA DE  
INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR DOENÇA RENAL CRÔNICA  
ENTRE O BRASIL E OS ESTADOS DO AMAZONAS E ESPIRITO  
SANTO DE 2008 A 2017.**

Rio Branco – Acre  
2020



BRUNO LUIS BIAZI

**COMPARAÇÃO DA MORTALIDADE E INCIDÊNCIA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR DOENÇA RENAL CRÔNICA ENTRE O BRASIL E OS ESTADOS DO AMAZONAS E ESPIRITO SANTO DE 2008 A 2017.**

**Projeto de Pesquisa apresentado ao Mestrado em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental da Universidade Federal do Acre**

**Orientador: Prof. Dr. Romeu Paulo Martins Silva**

Rio Branco – Acre  
2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE  
PRÓ REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA AMAZÔNIA OCIDENTAL

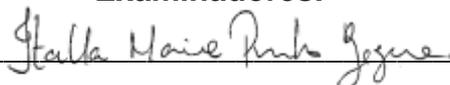
COMPARAÇÃO DA MORTALIDADE E INCIDÊNCIA DE  
INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR DOENÇA RENAL CRÔNICA  
ENTRE O BRASIL E OS ESTADOS DO AMAZONAS E ESPIRITO  
SANTO DE 2008 A 2017.

Aluno: Bruno Luis Biazzi

COMISSÃO EXAMINADORA

**Presidente:** Prof. Dr. Romeu Paulo Martins Silva (Orientador)  
Universidade Federal do Acre – UFAC

**Examinadores:**



Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ítalla Maria Pinheiro Bezerra (Membro Interno)  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

  
Prof. Dr. Fernando Adami (Membro Externo)  
Faculdade de Medicina do ABC.

Prof. Dr. Luiz Carlos de Abreu (Suplente)  
Faculdade de Medicina do ABC.

Data da Qualificação 20/11/2019

As sugestões da Comissão Examinadora e as Normas MECs para o formato da  
Dissertação foram contempladas



Prof. Dr. Romeu Paulo Martins Silva

## Formato da Defesa

<b>Projeto</b>	
<b>Projeto com Resultados Parciais</b>	
<b>Projeto com Resultados e Discussão Parciais</b>	
<b>Artigos Completo e Resultados Parciais</b>	
<b>Modelo Tradicional Com Capítulos Completos e Resultados Parciais</b>	
<b>Completa no Modelo de Artigo</b>	<b>X</b>
<b>Completa no Modelo Tradicional</b>	

## FICHA CATALOGRÁFICA

Sobrenome, nome, ano nascimento -

- Rio Branco: Ano da Defesa

Nº total de folhas:, Nº total de fotos

Nome do Orientador

Dissertação de Mestrado (ou Doutorado) Universidade Federal de Acre. Coordenação de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental.

Inclui Bibliografia

Palavra chave - Teses. 2. Palavra chave - Teses. 3. Palavra Chave - Teses. I. Universidade Federal do Acre. Coordenação de Pós-Graduação em Genética Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental.

1. .

CDU xxxxxx

### **PALAVRAS-CHAVE:**

*A ficha será confeccionada pelo Setor da Biblioteca*

## DEDICATÓRIA

*Em primeiro lugar ao nosso DEUS pela sabedoria e perseverança, a minha FAMÍLIA e AMIGOS, pelo apoio, força, e amor nesse período de estudo e aprendizado, sinto um enorme orgulho de cada um de vocês, obrigado por estarem presente em mais uma conquista em minha vida.*

## **AGRADECIMENTOS**

A **DEUS** porque ele é bom, porque a sua misericórdia dura para sempre.

A minha querida esposa **Dâmárys Neri Dias Biazi**, que me inscreveu e me ajudou nos momentos mais difíceis, sendo o meu refugio em meio às angústias passadas, agradeço por entender as minhas dificuldades, e principalmente não deixando desistir, obrigado por todo o carinho e amor.

Aos meus amados Pais, **Elaine Fátima Pozzebon Biazi, Aruique Castro Almeida e Carlos José Biazi (in memoriam)**, pelos ensinamentos e os sacrifícios que realizaram para que eu pudesse alcançar meus objetivos.

Ao meu irmão **Thiago Pozzebon Biazi**, que apesar das nossas diferenças, me mostrou o qual importante é a família estar e permanecer unida.

Aos meus colegas de mestrado, que me apoiaram durante toda essa jornada de estudo, sempre ajudando e colaborando para o aprendizado.

Ao meu orientador **Prof. Dr. Romeu Paulo** por ter me aceito como orientando e por não ter deixado desistir do mestrado apesar das dificuldades enfrentadas, obrigado pelas orientações nas horas corretas, pela confiança, pelo empenho e dedicação.

Aos **Professores Luiz Carlos Abreu e Ítalla Maria** por todo esforço, paciência e sabedoria no conduzir das mais diversas situações, destacando todo incentivo e apoio tão importante e necessário, sem a instrução e o conhecimento nada disso seria possível.

Aos **Professores do mestrado na pessoa do Dr. Miguel Bortolini**, por todos os conhecimentos repassados sendo de fundamental importância para o nosso aprendizado e execução desta pesquisa.

Aos Professores da banca examinadora, pelas orientações e contribuições a este trabalho.

E por fim, a todas as pessoas que de forma direta ou indiretamente, contribuíram para a conclusão deste trabalho.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	9
<b>ABSTRACT</b> .....	10
<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	12
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2. REFERENCIA TEÓRICO</b> .....	15
2.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA .....	15
2.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA DOS RINS .....	17
2.3 FUNÇÕES E CARACTERÍSTICAS DOS RINS .....	17
2.4 O NÉFRON É A UNIDADE FUNCIONAL DO RIM .....	24
2.5 EPIDEMIOLOGIA .....	28
2.6 GRUPOS DE RISCO PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA .....	30
2.7 DIAGNÓSTICO .....	31
2.8 TRATAMENTO .....	34
<b>3. MUDANÇAS REPENTINAS E A MELHORA NA QUALIDADE DE VIDA</b> .....	35
<b>4. OBJETIVO GERAL</b> .....	37
4.1 OBJETIVO ESPECÍFICO .....	37
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	38
<b>CAPÍTULO I: “COMPARAÇÃO DA MORTALIDADE E INCIDÊNCIA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR DOENÇA RENAL CRÔNICA ENTRE O BRASIL E OS ESTADO DO AMAZONAS E ESPIRITO SANTO DE 2008 A 2017”</b> .....	42
<b>ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	43
<b>RESUMO</b> .....	44
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	45
<b>2. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	47
2.1 DESENHO DO ESTUDO .....	47
2.2 LOCAL E PERÍODO DA PESQUISA .....	47
2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	47
2.4 FONTES DE SISTEMA DE INFORMAÇÃO .....	48
2.6 ANÁLISE DE DADOS .....	49
2.7 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS DA PESQUISA .....	49
<b>3. RESULTADOS</b> .....	50
<b>4. DISCUSSÃO</b> .....	57
<b>5. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	62
5.1 CONCLUSÃO .....	62
5.2 PERSPECTIVAS FUTURAS .....	63
<b>CONTRIBUIÇÃO DO AUTOR</b> .....	64
<b>FINANCIAMENTO</b> .....	64
<b>CONFLITOS DE INTERESSE</b> .....	64
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	65
<b>6 ANEXOS</b> .....	68
6.1 NORMAS DE ESCRITA MEDICINES – OPEN ACCESS JOURNAL (PRINT) .....	68

## RESUMO

**Introdução:** A doença renal crônica caracteriza por alterações estruturais, perda da funcionalidade renal por um período igual ou superior a três meses, ao ser associada a diversos fatores de risco, como a diabetes, hipertensão, envelhecimento entre outras comorbidades, torna-se um problema de saúde pública mundial em virtude do seu aumento nos últimos anos possuindo um alto impacto econômico.

**Objetivo:** Comparar a mortalidade e a incidência de internação hospitalar por doença renal crônica entre o Brasil e os Estados do Amazonas e Espírito Santo no período de 2008 a 2017. **Método:** Estudo ecológico com desfechos de séries temporais com utilização de microdados de natureza secundária referentes aos óbitos e internações hospitalares por doença renal crônica de residentes credenciados ao Sistema Único no período de 2008 a 2017. A descrição e análise da população dos Estados foram obtidas no censo geral já a população brasileira foi realizada no site do DATASUS (<https://datasus.saude.gov.br>) através projeção da população do Brasil por sexo e idade simples: 2000-2060, e as mortes coletadas no sistema de informações sobre mortalidade (SIM). Foram considerados todos os óbitos e internações de hospitais públicos e/ou privados credenciados ao Sistema Único de Saúde. Insuficiência Renal Crônica (IRC) definida de acordo com a 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), com o código N18. A tabulação e análise estatística descritiva foram realizadas com auxílio do software Microsoft Excel® 2013. O cálculo das taxas de Mortalidade e de Internações foi realizada através da fórmula: [Número de casos/população específica] x 100 mil. Foram aplicados os testes de Normalidade Shapiro-Wilk; Teste de homocedasticidade das variâncias de Bartlett; Teste de comparação entre médias T-Student e Análise de Variância (ANOVA) one-way, com pós-teste de Tukey. A análise inferencial e elaboração dos gráficos foram realizadas no programa Graphpad Prism® 8.0, considerando significativo quando  $p < 0,05$ . **Resultados:** Houve um risco elevado na mortalidade por DRC nos estados do Espírito Santo e Brasil em relação ao estado do Amazonas, sendo essa tendência para o sexo masculino. Nas comparações sobre a taxa média de internação por DRC nos Estados do Amazonas e Espírito Santo demonstraram ser maior no sexo masculino, ao examinar a internação por faixa etária os dois Estados apresentaram o índice maior entre 50 anos ou mais. Na análise das faixas etárias das mortes por DRC nos Estados e no Brasil, observa-se que o maior volume está localizado entre faixa etária de 50 anos ou mais, no Brasil e no Estado do Espírito Santo foi comprovado que o sexo masculino teve um destaque maior no percentual de mortes, ao contrario do Estado do Amazonas mostrando o sexo feminino superior. **Conclusão:** Destacamos que o sexo e a faixa etária são fatores relacionados a internações e óbitos e por doença renal crônica. A hospitalização por doença renal crônica está associada ao sexo masculino nos Estado do Amazonas e Espírito Santo na faixa etária de 50 anos ou mais. Observa-se o risco elevado para a mortalidade no Brasil e Estado do Espírito Santo em relação ao estado do Amazonas, para o sexo masculino, em relação às faixas etárias, o maior volume está localizado entre 50 anos ou mais, o Brasil e o Estado do Espírito Santo com destaque para o sexo masculino, ao contrario do Estado do Amazonas apresentando o índice maior da taxa de mortalidade no sexo feminino. Pesquisas futuras são necessárias para estimar a real prevalência de doença renal crônica na população brasileira.

**Palavras-chave:** Doença Renal Crônica, Internação e Mortalidade.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic kidney disease is characterized by structural changes, loss of renal functionality for a period equal to or greater than three months, when it is associated with several risk factors, such as diabetes, hypertension, aging and other comorbidities, it becomes a problem of public health worldwide due to its increase in recent years having a high economic impact. **Objective:** To compare mortality and the incidence of hospitalization for chronic kidney disease between Brazil and the states of Amazonas and Espírito Santo in the period from 2008 to 2017. **Method:** Ecological study with time series outcomes using secondary microdata referring to nature to deaths and hospital admissions due to chronic kidney disease of residents accredited to the Unified System in the period from 2008 to 2017. The description and analysis of the population of the States were obtained in the general census and the Brazilian population was carried out on the DATASUS website (<https://datasus.saude.gov.br>) through the projection of the population of Brazil by sex and simple age: 2000-2060, and the deaths collected in the mortality information system (SIM). All deaths and hospitalizations of public and / or private hospitals accredited to the Unified Health System were considered. Chronic Renal Insufficiency (CRF) defined according to the 10th Review of the International Classification of Diseases (ICD-10), with code N18. The tabulation and descriptive statistical analysis were performed with the aid of Microsoft Excel® 2013 software. The calculation of Mortality and Hospitalization rates was performed using the formula: [Number of cases / specific population] x 100 thousand. The Shapiro-Wilk Normality tests were applied; Homoscedasticity test of Bartlett's variances; Test of comparison between T-Student means and Analysis of Variance (ANOVA) one-way, with Tukey's post-test. Inferential analysis and graphing were performed using the Graphpad Prism® 8.0 program, which was considered significant when  $p < 0.05$ . **Results:** There was a high risk of mortality from CKD in the states of Espírito Santo and Brazil in relation to the state of Amazonas, this trend being for males. In comparisons about the average rate of hospitalization for CKD in the States of Amazonas and Espírito Santo, they were higher in males, when examining hospitalization by age group, both States had the highest rate between 50 years and over. In the analysis of the age groups of CKD deaths in the States and in Brazil, it is observed that the largest volume is located between the age group of 50 years or more, in Brazil and in the State of Espírito Santo it was proven that the male gender had a highlight higher in the percentage of deaths, in contrast to the State of Amazonas showing the greater female sex. **Conclusion:** We emphasize that gender and age are factors related to hospitalizations and deaths and chronic kidney disease. Hospitalization for chronic kidney disease is associated with men in the states of Amazonas and Espírito Santo in the age group of 50 years or more in both. There is a high risk for mortality in Brazil and the State of Espírito Santo in relation to the state of Amazonas, for males, in relation to age groups, the largest volume is located between 50 years or more, Brazil and the State of Espírito Santo with emphasis on males, unlike the State of Amazonas, presenting the highest rate of mortality in females. Future research is needed to estimate the real prevalence of chronic kidney disease in the Brazilian population.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease. Hospitalization. Mortality.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

DRTC – DOENÇA RENAL CRÔNICA TERMINAL

DRC – DOENÇA RENAL CRÔNICA

DRT – DOENÇA RENAL TERMINAL

FFR – FALÊNCIA DE FUNÇÃO RENAL

FG – FILTRAÇÃO GLOMERULAR

K/DOQI – KIDNEY DISEASE OUTCOMES QUALITY INITIATIVE (K/DOQI),

NKF – NATIONAL KIDNEY FOUNDATION AMERICANA

SBN – SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA

TRS – TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

SIM – SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE MORTALIDADE

HD – HEMODIÁLISE

MDRD – MODIFICAÇÃO DA DIETA NA DOENÇA RENAL

PNAD – PESQUISA NACIONAL POR AMOSTRA DE DOMICÍLIOS

## **APRESENTAÇÃO**

A dissertação apresentada a seguir foi redigida de acordo com os critérios de organização dos artigos científicos, sendo abordado o tema proposto, com a preocupação de esclarecer os métodos utilizados para comparar a mortalidade e incidência de internação hospitalar por doença renal crônica entre o Brasil e os Estados do Amazonas e Espírito Santo de 2008 a 2017.

O tema do estudo surge em decorrência da busca do perfil dos pacientes, e a comparação da mortalidade e incidência da doença renal crônica, de forma a contribuir para um melhor manejo da doença e práticas de saúde com um melhor investimento e administração dos recursos financeiros.

Entende-se que ao conhecer e traçar o perfil de pacientes se planeja novas e melhores estratégias de enfrentamento da doença por parte dos profissionais de saúde, no sentido de demonstrar e seguir os melhores caminhos, com o propósito de promover um diagnóstico em tempo hábil entre os indivíduos que já apresentem algum grau de disfunção renal, concedendo maiores chances de evitar certas complicações e a redução de gastos por parte dos serviços de saúde, implicando assim em novas orientações das práticas nos serviços de saúde para a evolução dessa situação.

Diante das propostas aqui explicadas, indicam-se neste estudo estratégias para auxiliar na fundamentação do objeto de estudo. Para isso, agrupou os seguintes temas: definição e classificação da doença renal crônica; anatomia e fisiologia dos rins; funções e características dos rins; o néfron, epidemiologia; grupos de riscos para a DRC; diagnóstico e tratamento.

### **1. INTRODUÇÃO**

A Doença Renal Crônica (DRC) assumiu, nos últimos anos, a classe de problema de saúde pública devido o aumento de sua prevalência entre a população mundial e ao seu impacto na morbimortalidade dos indivíduos acometidos. Em decorrência, da crescente epidemia dos fatores de risco cardiovasculares, a doença renal crônica provoca hospitalizações frequentes e elevado custo socioeconômico (1).

Podemos definir a doença renal crônica como perda permanente da função dos rins(2). Sendo caracterizada por disfunção renal presente por mais de três meses o qual está associado a várias comorbidades(3).

Segundo o estudo global que destaca as tendências, regionais e nacionais da epidemiologia da doença renal crônica entre 1990 a 2016, a prevalência global de DRC aumentou 87% e a taxa de mortalidade por DRC aumentou 98%, aumento ocorrido nos últimos 27 anos; essa evolução da mortalidade e a incapacidade por DRC ocorreu em grande parte impulsionada pelo crescimento e envelhecimento da população (4).

A DRC está em evolução constante e possui uma relação estreita com doenças cardiovasculares, associada a maior morbidade, eventos de hospitalização e mortalidade. (5). Os danos a esses pacientes também incluem distúrbios psicológicos, perda de emprego, baixo desempenho profissional e baixa qualidade de vida (6).

Tais pacientes portadores da DRC também apresentam pior qualidade de vida e perda de função em comparação com indivíduos saudáveis (7).

Em países desenvolvidos, o rastreamento estima prevalência de doença renal crônica entre 10 e 13% na população adulta (8). Esses dados de prevalência em países em desenvolvimento são limitados e heterogêneos (9).

Nos Estados Unidos aproximadamente 20 milhões de pessoas são afetadas pela DRC, sendo que meio milhão delas apresenta a forma mais grave; doença renal em estágio terminal (DRT). Sendo o único tratamento para DRT a diálise ou transplante. Entretanto, a mortalidade de pacientes em diálise pode chegar a 20% ao ano (10).

No Brasil, em um mesmo período foi relatada uma incidência de 170 casos de DRT por milhão / ano e uma prevalência de cerca de 6% para DRC (11). Esse crescente aumento da falência de função renal (FFR) está elevado, o prognóstico permanece ruim e os custos do tratamento da doença são altíssimos. O número projetado atualmente para pacientes em tratamento dialítico e com transplante renal no Brasil está próximo dos 120.000, a um custo de 1,4 bilhão de reais (11).

No Brasil, a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios – PNAD –, realizada pela Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), acrescentou, no respectivo suplemento relativo à área da Saúde em 1998, questões sobre 12 das doenças crônicas – entre elas, a doença renal crônica. Do mesmo modo em 2008 a PNAD computou a prevalência de DRC nas Regiões Norte, de 2,8 casos por 100.000 habitantes, e Nordeste, de 3,9 casos por 100.000 habitantes, em discordância a 10,7/100.000 habitantes na Região Centro-Oeste, 11,7/100.000 habitantes na Região Sudeste e 13,3 casos por 100.000 habitantes na Região Sul (12)

A progressão da doença aumenta com obesidade, dislipidemia e tabagismo, resultando com a necessidade de Terapia Renal Substitutiva (TRS), Podemos citar os principais fatores de risco para DRC como diabetes mellitus, hipertensão arterial, envelhecimento e histórico familiar (13).

A TRS consiste em três modelos sendo eles a hemodiálise, diálise peritoneal e transplante. Os números no Brasil mostram de 100.000 pessoas são dependentes dessa terapia, sendo que 30% têm mais de 65 anos. Segundo, os dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em torno de 90% dos pacientes estão em hemodiálise, sendo 85% desse tratamento financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com um gasto anual estimado em R\$ 2,2 bilhões (14).

Em apenas 7% dos pacientes brasileiros ocorrem o transplante de rim (doador vivo ou falecido), existindo assim uma melhor probabilidade de sobrevivência e melhora a qualidade de vida, além de menores custos financeiros, em comparação com as outras terapias (6).

Existe um acesso desigual ao atendimento de pacientes nos estágios iniciais da DRC. Nesse período, a doença é silenciosa, mas os fatores de risco para a progressão da doença precisam ser pesquisados, identificados e combatidos (15).

A falta de nefrologistas especializados ou a falta de treinamento clínico na atenção primária à saúde, conforme recomendado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) afetam os resultados dos pacientes (15).

Algumas medidas podem reduzir a taxa de mortalidade a curto e longo prazo, o tempo de internações, custos financeiros e respectivamente a melhora na qualidade de vida do paciente. Sendo assim podemos citar modelos que podem ser adotados contra essa doença para minimizar os danos, tais como: O diagnóstico precoce da doença renal; O encaminhamento imediato a especialistas e o tratamento de suas complicações e comorbidades (16).

Diante do exposto, questiona-se: Como se apresentam as taxas de mortalidade e incidência de internação por Doença Renal Crônica no Estado do Amazonas, Espírito Santo e Brasil no período de 2008 a 2017?

No Brasil, definir o perfil de pacientes, a prevalência da taxa de internação e mortalidade da doença renal nos estados do Amazonas, Espírito Santo e Brasil, poderá facilitar o confronto da doença por parte dos profissionais de saúde, no sentido de escolher os melhores caminhos, a fim de estimular um diagnóstico eficiente entre os indivíduos que possuem algum grau de disfunção renal, impedindo maiores problemas com um melhor aproveitamento dos investimentos e administração dos recursos financeiros.

Até agora há um longo caminho a percorrer a fim de reduzir a mortalidade associada à DRC. Nesse sentido, este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil e Estados do Amazonas e Espírito Santo no período de 2008 a 2017.

## **2. REFERENCIA TEÓRICO**

### **2.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA**

A definição da Doença Renal Crônica é alicerçado em três componentes, o primeiro componente é o anatômico ou estrutural que são os marcadores de dano renal, no segundo é composto pela Taxa de Filtração Glomerular (TFG) ou componente funcional, e o terceiro um componente temporal a partir de 3 meses (16).

A definição de DRC proposta pela *National Kidney Foundation Americana* (NKF), em seu documento *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI), que se baseia nos seguintes critérios: (3)

- Lesão presente por um período igual ou superior a três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da FG, evidenciada por anormalidades histopatológicas ou de marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou ainda de exames de imagem;
- FG <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por um período igual ou superior a três meses com ou sem lesão renal.

Assim, a DRC é definida pela lesão do parênquima renal (com função renal normal) e/ou pela diminuição funcional renal presentes por um período igual ou superior a três meses. Com base nesta definição, foi proposta a classificação da DRC, apresentada na quadro 1 (3).

**QUADRO 1 – Classificação Da Doença Renal Crônica.**

<b>1</b>	Lesão Renal Com FG Normal Ou Aumentada	≤ 90
<b>2</b>	Lesão Renal Com FG Levemente Diminuída	60 - 89
<b>3</b>	Lesão Renal Com FG Moderadamente Diminuída	30 – 59
<b>4</b>	Lesão Renal Com FG Severamente Diminuída	15 – 29
<b>5</b>	FFR** Estando Ou Não Em Terapia Renal Substitutiva	< 15

\*FG = Filtração Glomerular em mL/min/1,73m<sup>2</sup>

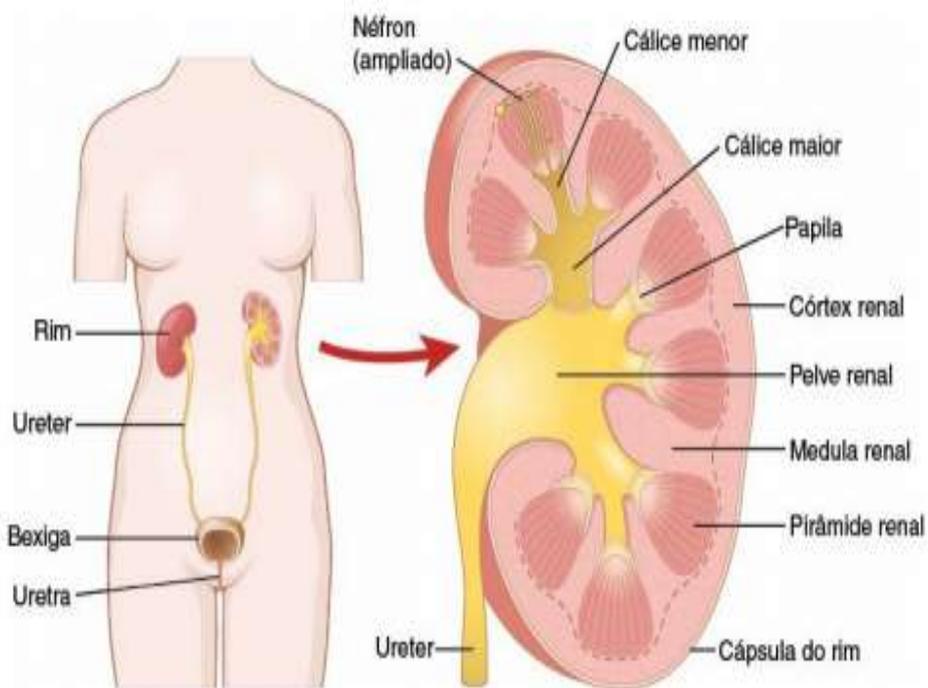
\*\* FFR = Falência Funcional Renal vale salientar que a maioria das diretrizes definem a FFR como: 1) FG menor que 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, a qual é acompanhada frequentemente por sinais e sintomas de uremia ou 2) a necessidade de início da terapia de substituição da função renal ( diálise ou transplante)

**Fonte: Adaptado de (3)**

## 2.2 ANATOMIA E FISILOGIA DOS RINS

A localização dos dois Rins ocorre na parede posterior do abdômen, fora da cavidade peritoneal (Figura 1). Cada rim de ser humano adulto pesa cerca de 150 gramas e tem o tamanho aproximado de uma mão fechada. O lado medial de cada rim apresenta região indentada chamada hilo. Pelo hilo passam a artéria e veia renais, vasos linfáticos, suprimento nervoso e o ureter, que carrega urina do rim para a bexiga. Na bexiga, a urina é armazenada e periodicamente eliminada do corpo. O rim é revestido por cápsula fibrosa resistente, que protege as estruturas internas, que são mais delicadas(17).

**Figura 1 - Organização Geral Dos Rins E Do Sistema Urinário.**



Fonte: Adaptado de (17)

## 2.3 FUNÇÕES E CARACTERÍSTICAS DOS RINS

Em relação a principal função dos rins a grande maioria das pessoas está familiarizada com a função de eliminar do corpo o material indesejado que é ingerido ou produzido pelo metabolismo (17).

Já uma segunda função, especialmente crítica, é a de controlar o volume e a composição dos eletrólitos dos líquidos corporais. Para a água e praticamente todos os eletrólitos do corpo, o equilíbrio entre o ganho (devido à ingestão ou à produção pelo metabolismo) e a perda (por excreção ou consumo metabólico) é mantido, em grande parte, pelos rins. Essa função regulatória dos rins mantém o ambiente interno estável, necessário às células para a realização de suas várias funções (17).

Podemos citar que os rins fazem controle da pressão arterial, excreção de metabólitos, produção de hormônios, controle do equilíbrio hidroeletrolítico e do metabolismo ácido básico, torna os rins imprescindíveis no controle da homeostase do organismo humano (15).

Os rins fazem as mais importantes funções através da filtração do plasma e pela posterior remoção de substâncias do filtrado em intensidades variáveis, dependendo das carências do corpo, sendo excretado pela na urina, diante disso ocorre a devolução das substâncias que são necessárias à corrente sanguínea (17).

Dentre as muitas funções homeostáticas desempenhadas pelos rins, destaque: (17)

- Excreção de produtos indesejáveis do metabolismo e de substâncias químicas estranhas.
- Regulação do equilíbrio de água e dos eletrólitos.
- Regulação da osmolaridade dos líquidos corporais e da concentração de eletrólitos.
- Regulação da pressão arterial.
- Regulação do equilíbrio ácido-base.
- Regulação da produção de hemácias.
- Secreção, metabolismo e excreção de hormônios.
- Gliconeogênese.

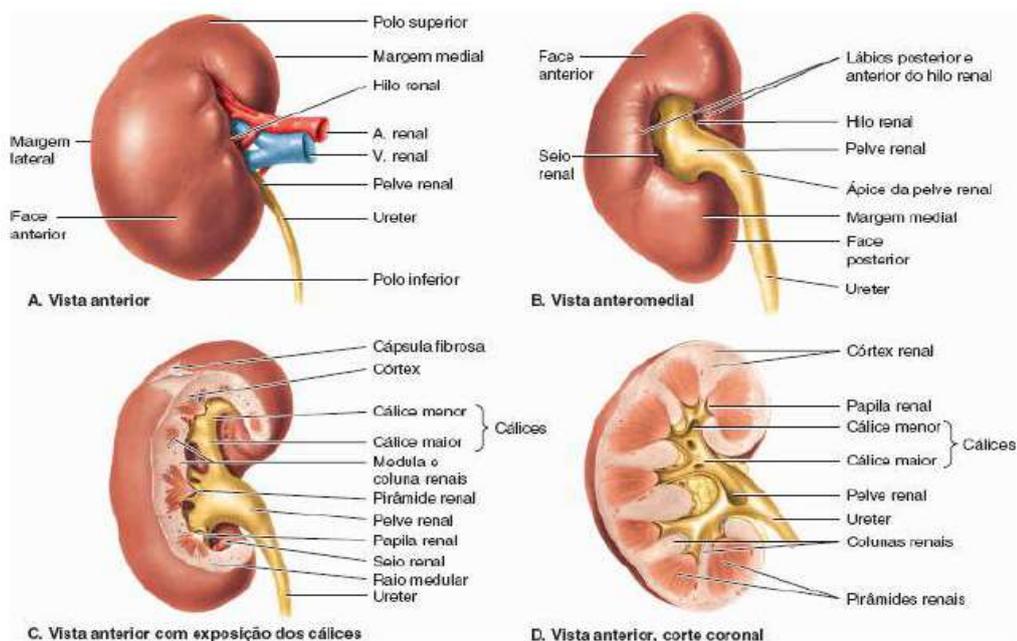
## TABELA 1 – Características Do Rim.

### Rins

- ◆ São estruturas em forma de feijão, localizadas entre os níveis das vértebras T XII e L III, profundamente (anteriores) às costelas XII.
- ◆ Intimamente relacionados com o diafragma, os rins movimentam-se com suas excursões.
- ◆ As glândulas suprarrenais situam-se superomedialmente aos rins, mas não estão fixadas a eles.
- ◆ Os rins são ocos. O seio renal central é ocupado pelos cálices renais e pelve renal, artérias segmentares e veias renais que estão entranhadas na cápsula adiposa.
- ◆ As papilas das pirâmides renais, por onde é excretada a urina, evaginam-se para os cálices menores e são circundadas por eles.
- ◆ Os cálices menores fundem-se para formar cálices maiores que, por sua vez, fundem-se para formar a pelve renal.
- ◆ As estruturas vasculares e a pelve renal saem do seio renal no hilo renal voltado medialmente.

Fonte: Adaptado de (18)

**Figura 2 - Aparências Externas e Internas dos Rins.**



**A.** Rim direito. **B.** Seio renal visto através do hilo renal. **C.** O lábio anterior do hilo renal foi retirado para expor a pelve renal e os cálices no seio renal. **D.** Este corte coronal do rim mostra a estrutura interna do órgão. As pirâmides renais contêm os túbulos coletores e formam a medula do rim. O córtex renal contém os corpúsculos renais.

Fonte: Adaptado de (18)

## TABELA 2 – características Dos Ureteres.

As partes abdominais dos ureteres descem sobre as faces anteriores dos músculos psoas desde o ápice da pelve renal até a margem da pelve.

### 2 Ureteres

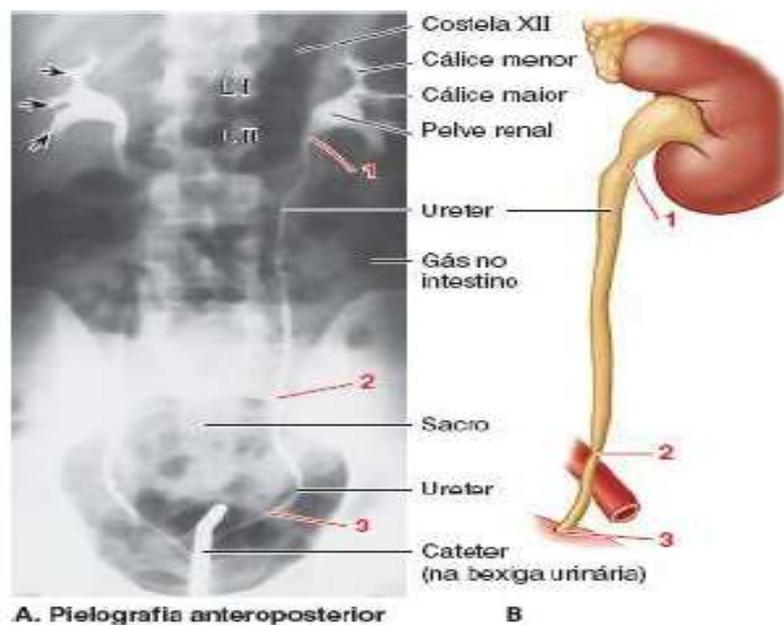
♦ Os ureteres normalmente têm três locais de constrição relativa, onde os cálculos renais podem se alojar: a junção ureteropélvica, a margem da pelve e a parede da bexiga urinária.

♦ As partes abdominais dos ureteres recebem vários ramos uretéricos, relativamente delicados, das artérias renais, testiculares ou ováricas, ilíacas comuns e da parte abdominal da aorta, que se aproximam dos ureteres medialmente.

♦ Uma linha vertical, 5 cm lateral aos processos espinhosos lombares, que cruza a espinha íliaca posterossuperior, corresponde à posição aproximada do ureter.

Fonte: Adaptado de (18)

Figura 3 - Constrições normais dos ureteres mostradas por pielografia retrógrada.



- A. O contraste foi injetado nos ureteres por meio de um endoscópio flexível (uretroscópio) na bexiga urinária. As setas representam papilas salientes nos cálices menores.
- B. Locais nos quais normalmente aparecem constrições relativas nos ureteres: (1) na junção ureteropélvica, (2) no cruzamento da artéria ilíaca externa e/ou a margem da pelve e (3) quando o ureter atravessa a parede da bexiga urinária.

Fonte: Adaptado de (18)

### TABELA 3 – Características Das Glândulas Supra Renais.

3  
Glândulas  
suprarrenais:

As glândulas suprarrenais estão localizadas supero medialmente aos rins, mas estão fixadas principalmente aos pilares do diafragma pela fáscia renal adjacente.

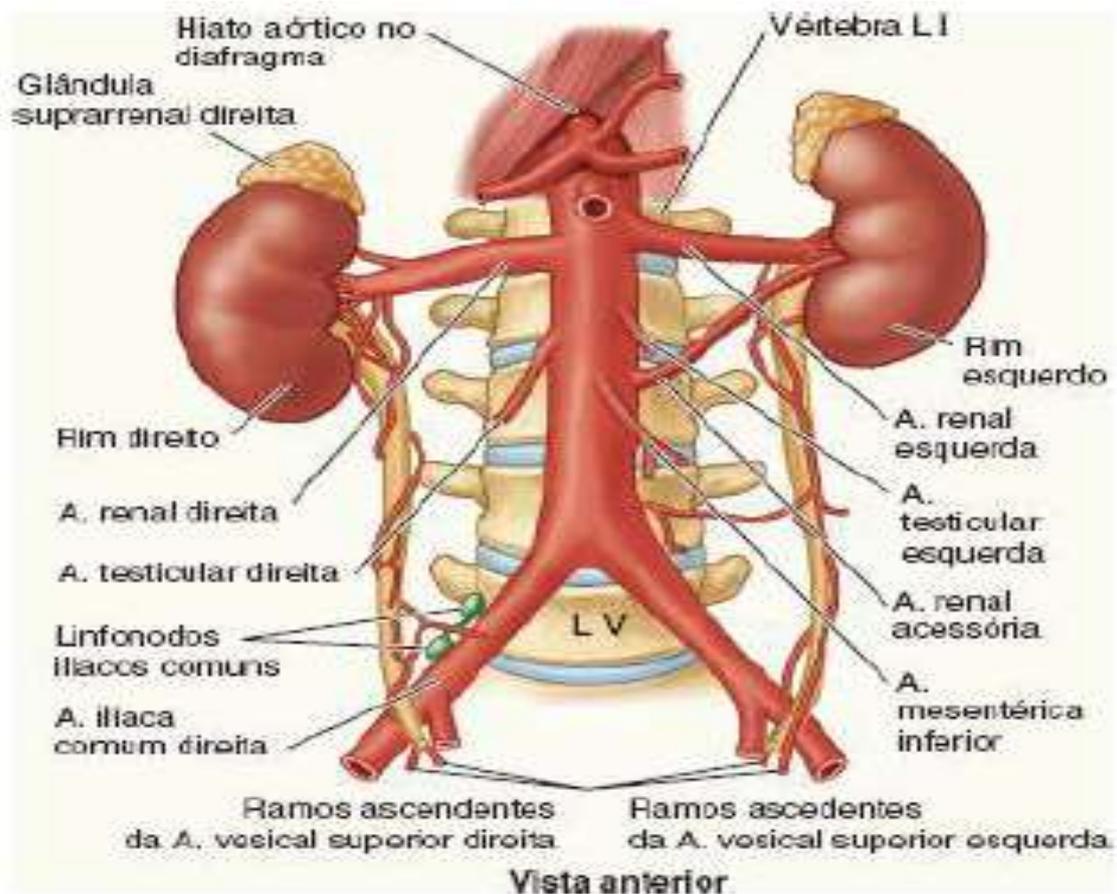
♦ Cada glândula suprarrenal é, na verdade, formada por duas glândulas que têm origem e função diferentes: córtex suprarrenal e medula suprarrenal (esta última circundada pela primeira).

♦ O córtex suprarrenal deriva do mesoderma e secreta corticosteroides e androgênios; a medula suprarrenal é derivada das células da crista neural e secreta catecolaminas (principalmente epinefrina).

♦ A glândula suprarrenal direita tem formato mais piramidal e posição apical em relação ao rim direito, enquanto a glândula esquerda tem formato de crescente e situa-se medialmente à metade superior do rim.

Fonte: Adaptado de (18)

Figura 4 - Irrigação Arterial Dos Rins E Ureteres.



A parte abdominal da aorta situa-se anteriormente aos corpos vertebrais de L I a L IV, em geral imediatamente à esquerda da linha mediana. Há uma artéria renal esquerda acessória.

Fonte: Adaptado de (18)

## TABELA 4 – Neurovasculatura E Origem Das Artérias Supra renais.

As artérias renais originam-se da parte abdominal da aorta no nível do disco entre L I e L II. Situam-se anteriormente às veias renais, sendo a artéria renal direita mais longa do que a esquerda, e a veia renal esquerda mais longa do que a direita.

- Neurovasculatura:**
- ♦ As duas veias renais recebem veias renais e uretéricas superiores e drenam para a VCI, mas a veia esquerda, longa, também recebe a veia suprarrenal esquerda, a veia gonadal esquerda e uma comunicação com a veia lombar ascendente esquerda.
  - ♦ Perto do hilo renal, as artérias renais dividem-se em ramos anterior e posterior; os ramos anteriores dão origem a quatro artérias renais segmentares.
  - ♦ As artérias renais segmentares são artérias terminais, e cada uma irriga um segmento renal cirurgicamente ressecável.

Artérias suprarrenais superiores, das artérias frênicas inferiores; artérias suprarrenais médias, da parte abdominal da aorta; e artérias suprarrenais inferiores, das artérias renais.

♦ As glândulas suprarrenais drenam para uma grande veia suprarrenal, a veia direita desemboca na VCI e a esquerda, na veia renal esquerda.

Os vasos linfáticos das glândulas suprarrenais, rins e partes superiores dos ureteres acompanham a drenagem venosa para os linfonodos lombares direito ou esquerdo (cavais ou aórticos).

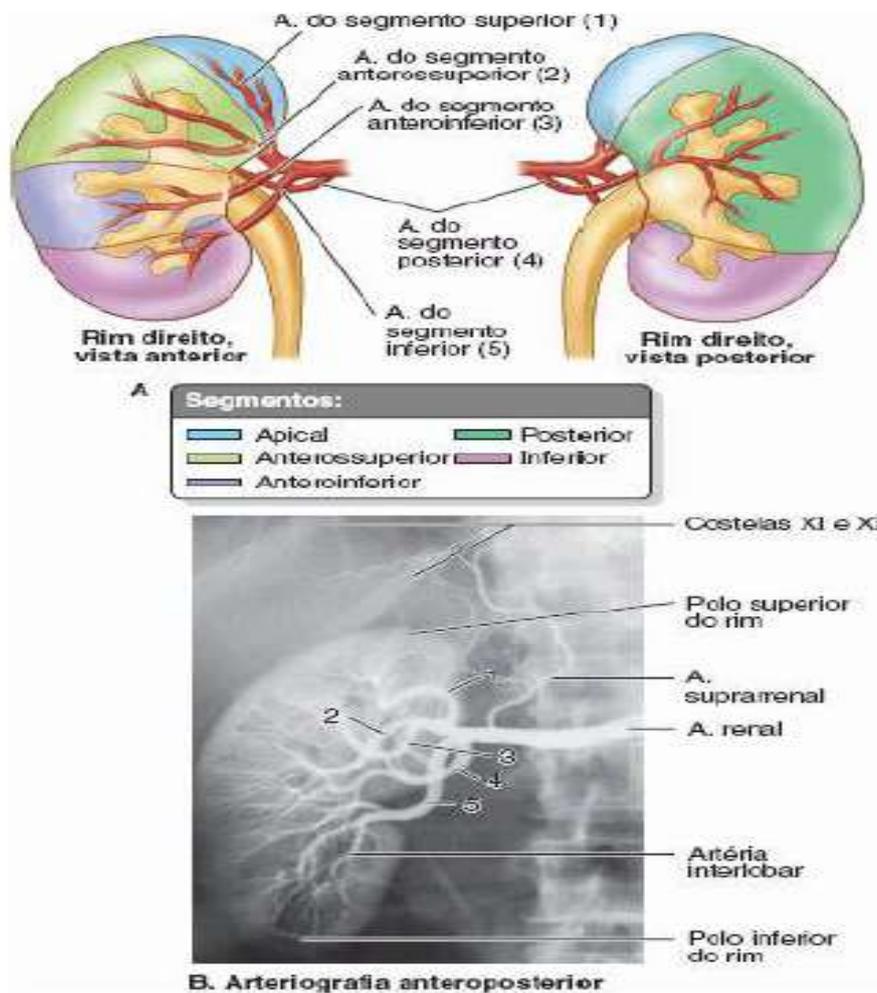
**As artérias suprarrenais têm três origens:**

As fibras aferentes viscerais (que acompanham as fibras simpáticas) conduzem a sensação de dor dos ureteres até os segmentos medulares T11–L2, sendo a sensibilidade referida nos dermatômos correspondentes sobre as regiões lombar e inguinal.

As glândulas suprarrenais recebem uma rica inervação através de fibras simpáticas pré-ganglionares originadas no núcleo IML dos segmentos medulares T10–L1. Essas fibras atravessam os gânglios paravertebrais (truncos simpáticos) e pré-vertebrais (celíacos) sem fazer sinapse. Elas terminam diretamente nas células cromafins da medula suprarrenal.

**Fonte: Adaptado de (18)**

**Figura 5 - Segmentos Renais e Artérias Segmentares.**



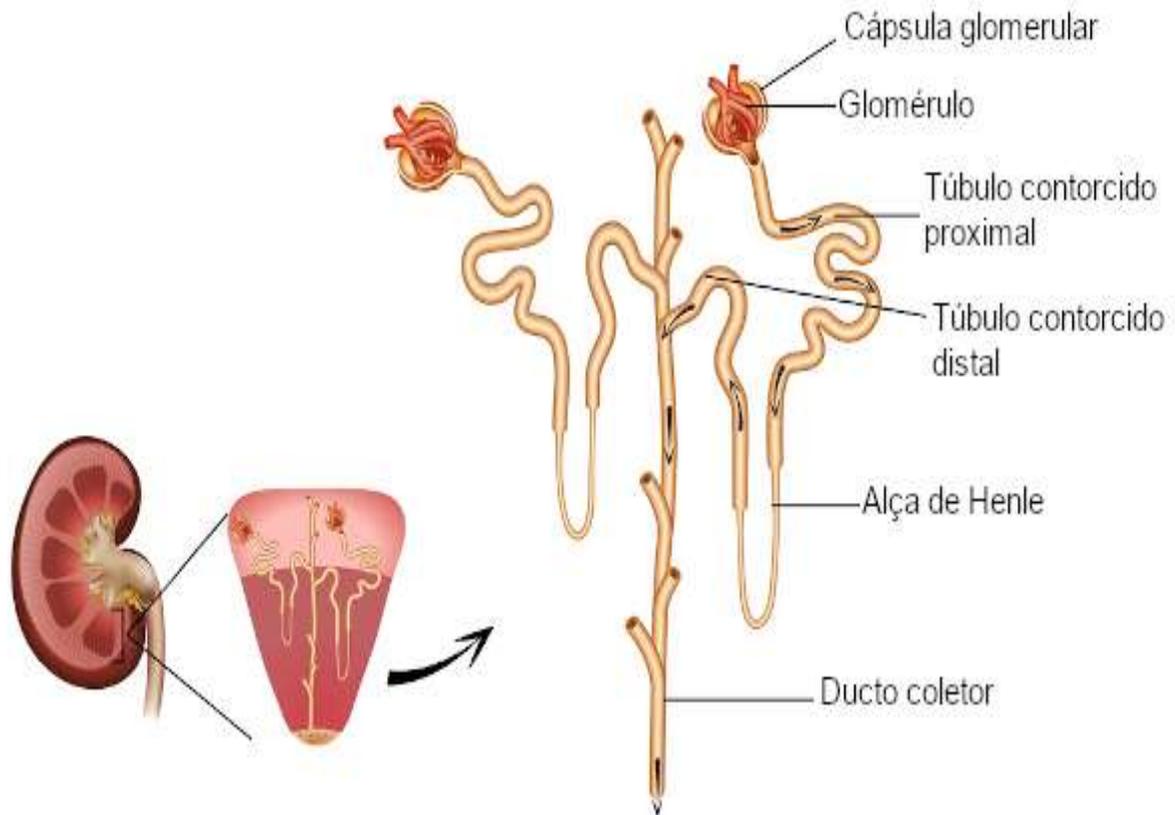
**A.** Os cinco segmentos renais e artérias segmentares. (Os números entre parênteses identificam as artérias em **B.**)

**B.** Arteriografia renal (1 a 5, artérias renais segmentares). Embora haja livre anastomose das veias renais, as artérias segmentares são artérias terminais. (**B** cortesia do Dr. E. L. Lansdown, Professor of Medical Imaging, University of Toronto, Toronto, ON, Canada.)

**Fonte: Adaptado de (18)**

## 2.4O NÉFRON É A UNIDADE FUNCIONAL DO RIM

**Figura 6 - Estrutura do Néfron, a Unidade Funcional do Rim.**



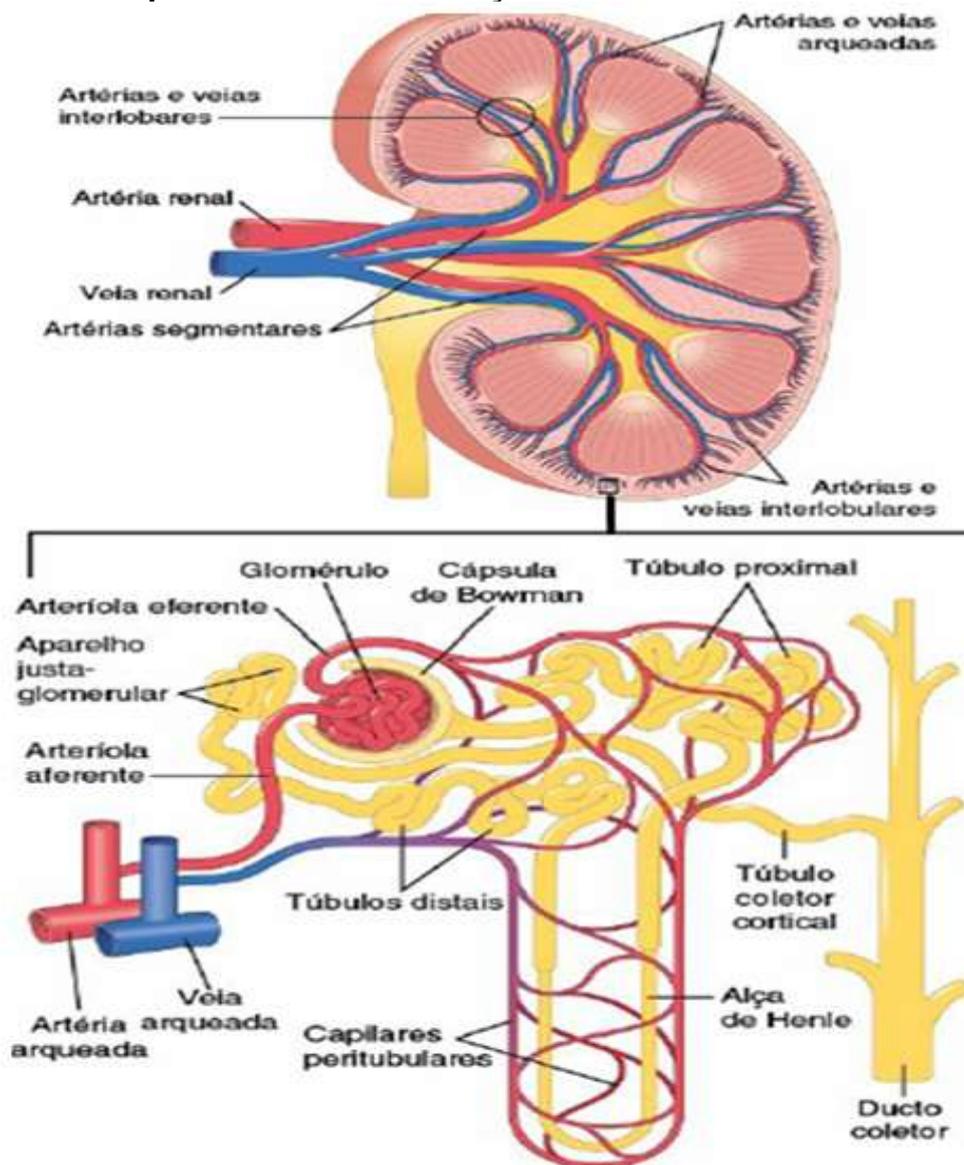
Fonte: Acesso em 08 de maio de 2020 às 10:00. Disponível em <https://brasilecola.uol.com.br/biologia/os-rins.htm>

Cada rim humano possui cerca de 800.000 a 1 milhão de néfrons, cada um dos quais é capaz de formar urina. O rim não pode regenerar novos néfrons. Desse modo, com a lesão renal, doença ou envelhecimento, o número de néfrons reduz-se gradualmente. Após os 40 anos de idade, o número de néfrons funcionais geralmente diminui por cerca de 10% a cada 10 anos; dessa forma, com 80 anos, muitas pessoas têm 40% a menos de néfrons funcionais em comparação à idade de 40 anos. Essa perda não põe risco à vida, porque alterações adaptativas nos néfrons remanescentes os permitem excretar a quantidade apropriada de água, eletrólitos e produtos residuais. (17)

Cada néfron possui:

- (1) Grupo de capilares glomerulares chamado glomérulo, pelo qual grandes quantidades de líquido são filtradas do sangue;
- (2) Longo túbulo, no qual o líquido filtrado é convertido em urina, no trajeto para a pelve renal (Figura 6).

**Figura 7 - Corte De Um Rim Humano Mostrando Os Principais Vasos e o Esquema Da Microcirculação De Cada Néfron.**



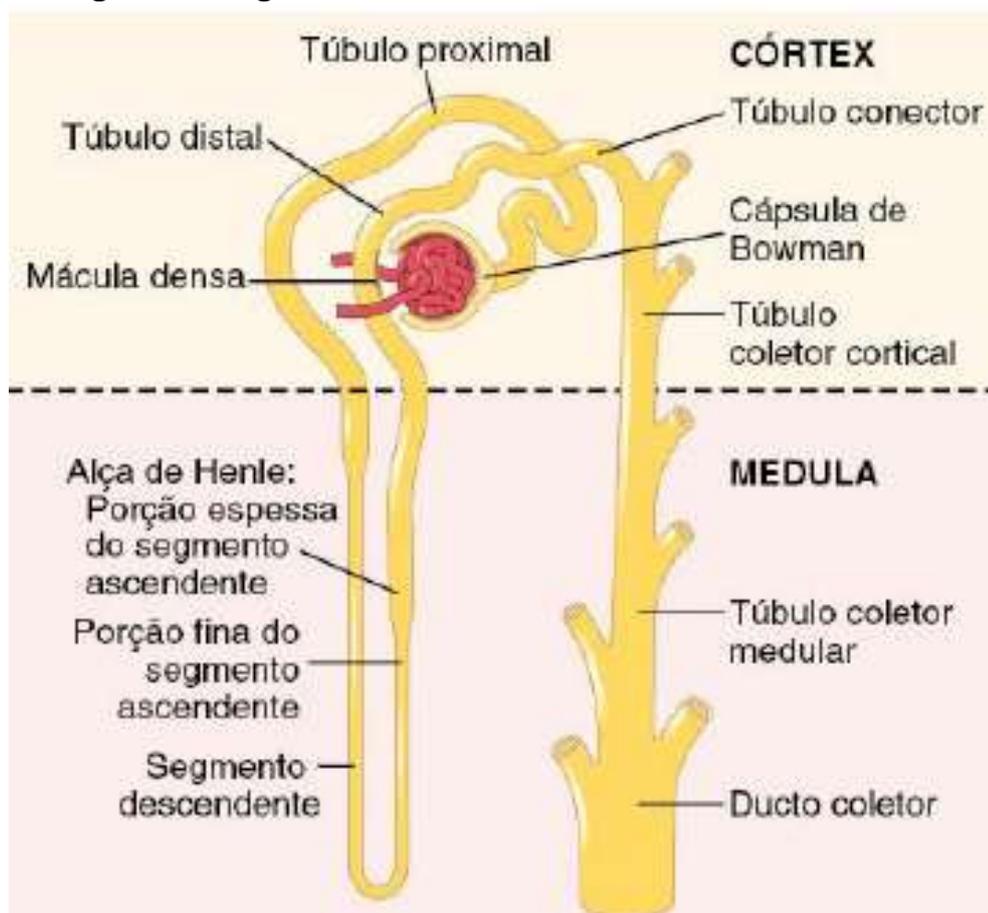
Fonte: Adaptado de (17)

O glomérulo inclui uma rede de capilares glomerulares que se unificam e se anastomosam e que, comparados a outros capilares, têm pressão hidrostática alta (cerca de 60 mmHg). Os capilares glomerulares são recobertos por células epiteliais, e todo o glomérulo é envolvido pela cápsula de Bowman (17).

“O líquido filtrado dos capilares glomerulares flui para o interior da cápsula de Bowman e daí para o interior do túbulo proximal que se situa na zona cortical renal (Figura 26-4). A partir do túbulo proximal, o líquido flui para o interior da alça de Henle, que mergulha no interior da medula renal. Cada alça consiste em ramos descendente e ascendente. As paredes do ramo descendente e da parte inferior do ramo ascendente são muito delgadas e, portanto, são denominadas segmento delgado da alça de Henle. Após a porção ascendente da alça ter retornado parcialmente de volta ao córtex, as paredes ficam mais espessas e são denominadas segmento espesso do ramo ascendente” (17).

“No final do ramo ascendente espesso existe um pequeno segmento que tem em sua parede placa de células epiteliais especializadas, conhecidas como mácula densa. Como discutiremos adiante, a mácula densa tem um papel importante no controle da função do néfron. Depois da mácula densa, o líquido entra no túbulo distal que, como o túbulo proximal, se situa no córtex renal. O túbulo distal é seguido pelo túbulo conector e o túbulo coletor cortical, que levam ao ducto coletor cortical. As partes iniciais de 8 a 10 ductos coletores corticais se unem para formar o único ducto coletor maior que se dirige para a medula e forma o ducto coletor medular. Os ductos coletores se unem para formar ductos progressivamente maiores que se esvaziam na pelve renal, pelas extremidades das papilas renais. Em cada rim, existem cerca de 250 grandes ductos coletores, cada um dos quais coleta urina de aproximadamente 4.000 néfrons” (17).

**Figura 8 - Segmentos Tubulares Básicos Do Néfron.**



Fonte: Adaptado de (17)

Pacientes com função renal modificada mostram consequências de ordem neurológicas, dermatológicas, musculares, gastrointestinais, cardiovasculares, hematológicas, com evidencia para os distúrbios das funções cognitivas, a exemplos as modificações de personalidade, comportamento e alterações psicossociais (19).

O sistema urinário desempenha vários papéis essenciais para homeostase corporal. Entre elas esta a formação da urina, a excreção de produtos residuais, o equilíbrio hidroeletrolítico, a autorregulação da pressão arterial e função endócrina. Uma disfunção no sistema renal promove diversas complicações no sistema orgânico humano. Dependendo do tipo de comprometimento, o indivíduo pode ser identificado com um quadro renal crônico (19)

Na DRC ou na insuficiência renal aguda, essas funções de manutenção da homeostasia são interrompidas e rapidamente ocorrem desequilíbrios graves dos volumes e da composição do líquido corporal. Com a insuficiência renal total,

potássio, ácidos, líquidos e outras substâncias se concentram no corpo, causando a morte em poucos dias, a não ser que intervenções clínicas, como a hemodiálise, sejam iniciadas para restaurar, ao menos parcialmente, o equilíbrio corporal de líquidos e eletrólitos. (17)

## 2.5 EPIDEMIOLOGIA

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) tem um destaque importante no óbitos em todo mundo com um valor de 60%, afetando aproximadamente 35 milhões de pessoas por ano no mundo, para a próxima década, estima-se um aumento de 17% da mortalidade por DCNT (15). Estudos epidemiológicos sugerem a existência atual de aproximadamente um milhão de pessoas com doença renal crônica terminal (DRCT), submetidas à terapia de substituição renal (TSR), em todo o mundo (20).

Esse aumento global pode ser esclarecido, em grande parte, pelo expressivo crescimento no número de casos do diabetes mellitus e pelo aumento na expectativa de vida da população mundial (21).

Com uma ocorrência mundial estimada de 8 a 16%, a doença renal crônica (DRC) é uma doença importante não transmissível: favorecendo para a mortalidade prematura e a perda de anos de vida ajustados por incapacidade (22). Mesmo com o tratamento, a mortalidade desses pacientes gira em torno de 15% ao ano, sendo maior no início da terapia em virtude do diagnóstico tardio. Logo, o diagnóstico precoce é fundamental (23).

Estudos atuais indicam que os desfechos e as complicações (anemia, acidose metabólica, alteração do metabolismo mineral e desnutrição) decorrentes da perda funcional renal, óbito (principalmente por causas cardiovasculares) e falência de função renal (FFR), podem ser prevenidos ou retardados se a DRC for diagnosticada precocemente e as medidas nefro e cardioprotetoras implementadas precocemente (16).

Alguns estudos comprovam que os indivíduos idosos são os que mais têm contribuído para o aumento de pacientes entrando em TRS. No Canadá, por exemplo, a incidência de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos que iniciaram TRS, no ano de 1998, foi de 537 por milhão, ao passo que entre indivíduos com 45 a 64 anos, a incidência foi de 198 por milhão (24).

A presença de comorbidades é um importante fator para determinar a sobrevida de pacientes com doença renal crônica terminal. Mundialmente, os eventos cardiovasculares são os principais responsáveis pela mortalidade de indivíduos com doença renal crônica terminal (25), aumentando em até 20 vezes as chances de óbito nesses pacientes (26).

Nesse panorama, a hipertensão arterial não pode deixar de ser mencionada, pelo fato de acometer cerca de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo e ser causa de DRCT em vários países(20). Respondendo por quase metade dos novos casos entre pacientes americanos, a diabetes mellitus já aparece como a principal causa de DRCT na Europa e Estados Unidos (27).

O avanço da DRC é variável, necessitando de mais pesquisas sobre fatores que aceleram ou diminuem a doença, bem como sobre os mecanismos patogênicos subjacentes à heterogeneidade da progressão da DRC (7).

Ainda existem outros fatores, como dislipidemia, tabagismo e consumo de álcool, quem vêm sendo relacionados ao crescimento no número de casos e ao aumento na velocidade de progressão para o estágio final da doença renal crônica entre pacientes nefropatias (28).

No entanto, as estimativas sugerem que aproximadamente 90% dos casos mundiais de DRCT deveriam ser provenientes de países em desenvolvimento (29).

Nos países em desenvolvimento, alguns fatores prognósticos de pacientes submetidos à TRS, merecem destaque, sendo eles as infecções (hepatites B e C e o HIV), e a desnutrição (30).

No Brasil, a quantidade de pacientes em TRS está abaixo de nações com perfil semelhante identificando uma necessidade de tratamento adequado para pacientes que apresentam fatores de risco para desenvolver a doença(15).

A Sociedade Brasileira de Nefrologia estimou que em 2016, em torno de, 113 mil pacientes realizavam alguma modalidade terapêutica para o controle da DRC no Brasil, o que representou um aumento 6.3% referente ao número de pacientes em tratamento no ano de 2011 (31).

Os objetivos da SBN junto ao Ministério da Saúde tende a estimular e apoiar a adoção de medidas efetivas de vigilância, prevenção, tratamento e controle desta enfermidade, inserindo o tema DRC nos programas de saúde (13).

Deste modo, considera-se indispensável conhecer a população pertencente a essa classe da doença, a fim de estabelecer ações para lidar com o problema da DRC, considerada a grande epidemia deste milênio.

## 2.6 GRUPOS DE RISCO PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A consequência da DRC é variada e geralmente dividida em três grupos: doenças primárias dos rins, doenças sistêmicas que também acometem os rins e doenças urológicas (32).

A fonte principal normalmente advém de Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial (HAS), glomerulonefrite crônica, pielonefrite, obstrução do trato urinário, lesões hereditárias, distúrbios vasculares, infecções, uso de medicamentos ou agentes tóxicos e que esta suscetibilidade para DRC esta aumentada para alguns pacientes, o que faz com eles sejam considerados um grupo de risco, quadro 2 (32).

## QUADRO 2 – Grupo De Riscos Para Doença Renal Crônica.

<b>HIPERTENSOS</b>	A hipertensão arterial é comum na DRC, podendo ocorrer em mais de 75% dos pacientes de qualquer idade.
<b>DIABÉTICOS</b>	Os pacientes diabéticos apresentam risco aumentado para DRC e doença cardiovascular e devem ser monitorizados frequentemente para a ocorrência da lesão renal.
<b>IDOSOS</b>	A diminuição fisiológica da FG e, as lesões renais que ocorrem com a idade, secundárias a doenças crônicas comuns em pacientes de idade avançada, tornam os idosos susceptíveis a DRC.
<b>PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR (DCV)</b>	A DRC é considerada fator de risco para DCV e estudo recente demonstrou que a DCV se associa independentemente com diminuição da FG e com a ocorrência de DRC.
<b>FAMILIARES DE PACIENTES PORTADORES DE DRC</b>	Os familiares de pacientes portadores de DRC apresentam prevalência aumentada de hipertensão arterial, <i>Diabetes mellitus</i> , proteinúria e doença renal.
<b>PACIENTES EM USO DE MEDICAÇÕES NEFROTÓXICAS</b>	O uso de medicações nefrotóxicas deveria ser evitado ou otimizado nos pacientes com DRC, particularmente quando a FG é menor que 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> .

Fonte: Adaptado de (3)

### 2.7 DIAGNÓSTICO

Alguns recursos utilizados para identificar o paciente com DRC são a TFG, o exame sumário de urina (EAS) e um exame de imagem, preferencialmente a ultrassonografia dos rins e vias urinárias(15).

**TABELA 5 – Parâmetros De Identificação Da Doença Renal Crônica.**

**1**  
**Avaliação da**  
**Taxa de Filtração**  
**Glomerular (TFG)**

Para a avaliação da TFG, deve-se evitar o uso da depuração de creatinina medida através da coleta de urina de 24 horas, pelo potencial de erro de coleta, além dos inconvenientes da coleta temporal. Deve-se, portanto, utilizar fórmulas baseadas na creatinina sérica, para estimar a TFG. Recomenda-se o uso de uma das duas fórmulas a seguir (19-20): MDRD simplificada ou CKD-EPI (quadro 1). No Anexo II estão apresentadas duas tabelas validadas para a identificação da TFG através do MDRD (21) e no Anexo III duas tabelas validadas para a identificação da TGF através do CKD-EPI (22). A fórmula de Cockcroft-Gault, que foi a mais utilizada no passado para estimar a depuração de creatinina, não é recomendada, porque necessita da correção para a superfície corpórea, além de apresentar vieses na correlação com a TFG. O cálculo da TFG é recomendado para todos os pacientes sob o risco de desenvolver DRC. Todos os pacientes que se encontram no grupo de risco para a DRC devem dosar a creatinina sérica e ter a sua TFG estimada.

**2**  
**Alterações**  
**parenquimatosas**

As alterações parenquimatosas devem ser pesquisadas através do exame sumário de urina (EAS) ou da pesquisa de albuminúria, que é a presença de albumina na urina. O EAS deve ser feito para todos os pacientes sob o risco de DRC. Nos pacientes diabéticos e hipertensos com EAS mostrando ausência de proteinúria, está indicada a pesquisa de albuminúria em amostra isolada de urina corrigida pela creatininúria, a Relação Albuminúria Creatininúria (RAC). Os valores de referência, bem como a classificação da RAC estão apresentados na tabela 1. Em relação à hematúria, deve-se considerar a hematúria de origem glomerular, definida pela presença de cilindros hemáticos ou dimorfismo eritrocitário, identificados no EAS. Análise através de biópsia renal (histologia) ou alterações eletrolíticas características de lesões tubulares renais serão feitas pelo especialista.

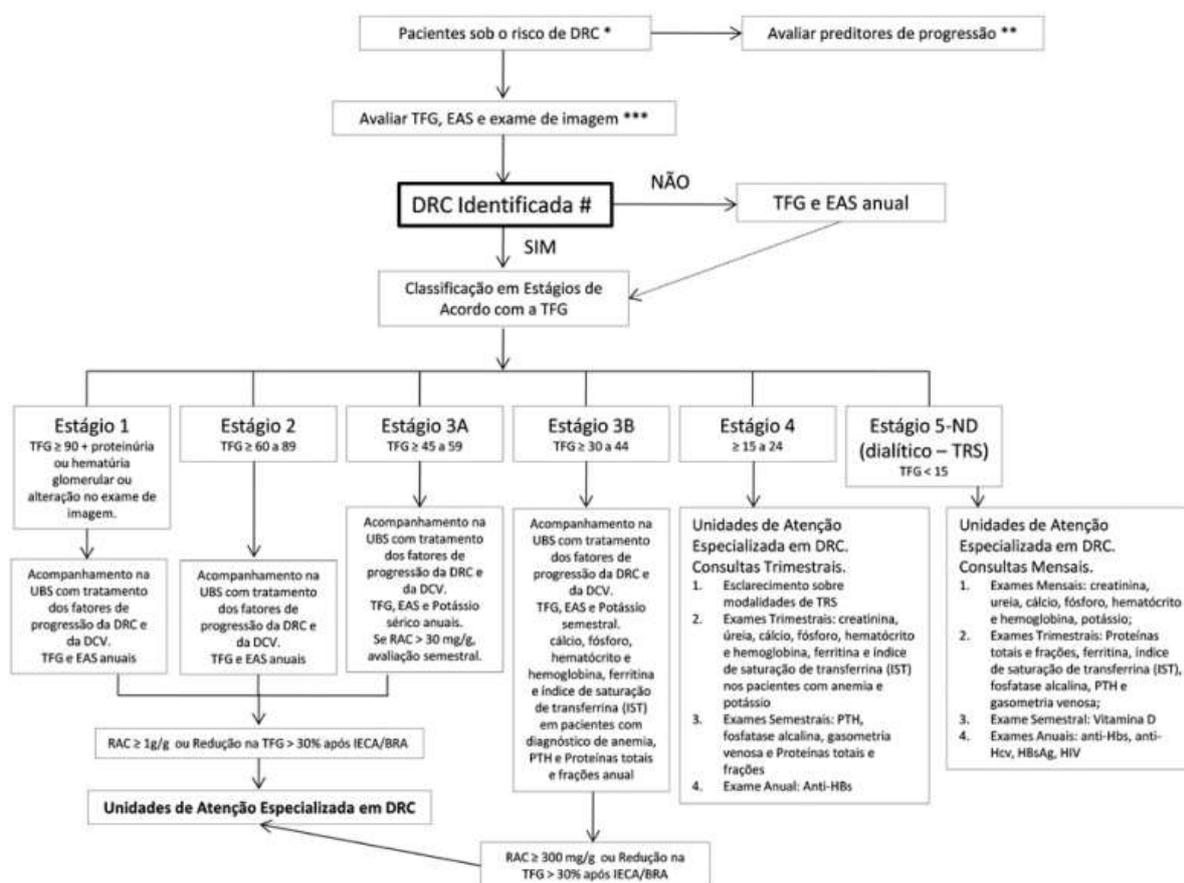
**3**  
**Avaliação de**  
**imagem**

Deve ser feita para indivíduos com história de DRC familiar, infecção urinária de repetição e doenças urológicas. O exame de imagem preferido é a ultrassonografia dos rins e vias urinárias.

**Fonte: Adaptado de(15).**

Nos indivíduos de risco nos quais a DRC não foi identificada na primeira avaliação, Orienta-se a reavaliação da TFG e do EAS anualmente. Essa avaliação deve ser feita no contexto do cuidado dos pacientes com fatores de risco, na unidade básica de saúde (15).

## FLUXOGRAMA 1 – Avaliação Da Doença Renal Crônica.



\* Pessoas com diabetes, hipertensão, idosos, IMC > 30, história de DCV (Doença coronariana, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca), histórico de DRC na família, tabagismo, uso de agentes nefrotóxicos.

\*\* Níveis pressóricos mal controlados, níveis glicêmicos mal controlados, níveis de colesterol mal controlados, estágio da DRC, albuminúria, tabagismo, exposição a agentes nefrotóxicos.

\*\*\* Exame de imagem deve ser feito para indivíduos com história de DRC familiar, infecção urinária de repetição e doenças urológicas.

# TFG < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>, por pelo menos 3 meses consecutivos, ou TFG ≥ 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> se associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso ou alteração no exame de imagem

Fonte: Adaptado de (15)

## 2.8 TRATAMENTO

Com a redução gradativa da capacidade de funcionamento dos rins os pacientes necessitarão de algum tipo de terapia renal substitutiva (TRS), encontrada a seguir: a hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal (33).

Em relação à diálise peritoneal, é utilizado um “filtro” que já existe no nosso próprio organismo. Esse filtro chamado de peritônio, uma membrana que naturalmente recobre os órgãos abdominais e a parede abdominal. Diferente da hemodiálise, em que os Grupos Fatores Hipertensos HAS é usual na DRC, com ocorrência em mais de 75% dos casos em qualquer fase da vida; Diabéticos Apresenta elevado risco para DRC e patologias cardiovasculares; Idosos A queda fisiológica da FG tende a causar lesões renais, algo comum em indivíduos desta faixa etária, tornando-os mais susceptíveis a DRC; Indivíduos com patologias cardiovasculares A DRC se correlaciona como fator de risco uma para com a outra; Indivíduos que usam fármacos nefrotóxicos: Estes devem ser evitados e/ou otimizados, quando este é portador de DRC; Familiares do portador de DRC Possuem predisposição elevada para HAS, DM, proteinúria e DR. sangue do paciente é retirado do corpo e passado por uma máquina, na diálise peritoneal o sangue é filtrado dentro do próprio corpo do paciente (33).

A hemodiálise substitui as principais funções do rim, mas não é capaz de substituir integralmente o órgão. Ela estabelece um procedimento de alto custo/complexidade que envolve uma assistência altamente especializada, tecnologia avançada, ações de alta complexidade e requer articulação entre os níveis secundário e terciário da assistência. Além disso, apresenta, ao longo dos últimos anos, uma demanda crescente, o que tem comprometido consideravelmente o consumo de recursos financeiros (34)

O tratamento do paciente renal crônico constitui-se no controle da progressão da nefropatia e inclui o tratamento da hipertensão, a restrição dietética de proteína e fósforo e redução da proteinúria, além do manejo da hiperlipidemia. Este manejo deve ser acompanhado das evidências de possíveis complicações urêmicas, visando evitar danos renais. O tratamento dialítico na DRC tem sua indicação

quando ocorre desnutrição, sobrecarga de volume, neuropatia periférica e outros sintomas urêmicos iniváveis de reversão com o tratamento conservador (32).

### **QUADRO 3 – Tratamentos Disponíveis Nas Doenças Renais Terminais**

<b>DIÁLISE PERITONEAL AMBULATORIAL CONTÍNUA (DPAC)</b>
<b>DIÁLISE PERITONEAL CÍCLICA CONTÍNUA (DPCC)</b>
<b>DIÁLISE PERITONEAL INTERMITENTE (DPI)</b>
<b>HEMODIÁLISE (HD)</b>
<b>TRANSPLANTE RENAL (TX).</b>

**Fonte: Adaptado de (35)**

Os tratamentos disponíveis substituem parcialmente a função renal, aliviam os sintomas da doença e preservam a vida do paciente, porém, nenhum deles é curativo (35).

### **3. MUDANÇAS REPENTINAS E A MELHORA NA QUALIDADE DE VIDA**

Através de toda evolução tecnológica e aprimoramentos da TRS em prol de proporcionar melhoras cada vez mais expressivas no estado global dos pacientes portadores de DRC, o THD envolve uma série de implicações diárias. Desta forma, podendo ocorrer as seguintes implicações durante as sessões de HD: hipotensão; câimbras musculares; náuseas; êmese; cefaleia; dor torácica; embolia; infecções no acesso vascular. Já as implicações habituais que ocorrem em longo prazo são: Anemia; Desnutrição; Doença cardiovascular. (36)

Ao mesmo tempo com o desenvolvimento da patologia e de suas implicações, forma uma sucessão de danos a nível físico, mental, funcional, social, e na QV do paciente, já que estes pacientes passam a manifestar em seu cotidiano, situações de limitações, prejuízos, frustrações, psicológicas e sociais que dificultarão sua QV. Assim como alteração da imagem corporal, padrão de sono, seu humor, seu peso, seu apetite, desejo sexual, restrições alimentares; restrições laborais e de convívio familiar (36).

Observa-se que as mudanças na QV de paciente em HD serão: controle de ingestão de alimentos e líquidos; prurido; cansaço; câibras musculares; dúvida a cerca do futuro; alteração no padrão do sono; não poder ter filhos; alterações no âmbito familiar; tempo despendido com THD; diminuição da renda financeira; alterações nas atividades laborais; inconvenientes com transporte para o centro de HD e vice-versa; dificuldades da pratica de atividade física; declínio nas funções corporais e vida social (37)

Através de avanços em pesquisas e a varias descobertas de novos tratamentos para a DRC, tem proporcionado um aumento na expectativa de vida dos portadores de DRC. Tal condição gerou um maior interesse pelo bem-estar dos pacientes submetidos à diálise, pôr viverem em uma condição crônica de saúde, e conseqüentemente expostos a uma série de mudanças na vida e de seus familiares (38).

Foi comprovado que os pacientes portadores de DRC, em THD sofrem modificações que repercutem principalmente na capacidade física, ou seja, causando um grande impacto na atividade laboral. Já os pacientes que não desenvolviam atividades cotidianas de trabalho apresentaram menor ganho em qualidade de vida em relação ao grupo que realizava alguma atividade profissional de trabalho. Constando-se, que o trabalho propicia uma melhora na QV, e que a QV se correlaciona ao trabalho. Visto que a THD limita a vida profissional do paciente portador da DRC, e a situação de não estar desenvolvendo nenhuma atividade laboral, diminuiu a QV dos portadores de DRC, mesmo quando a renda familiar foi mantida (39).

Os pacientes com DRC frequentemente exibem fatores de risco comuns às doenças cardiovasculares e ao *Diabetes mellitus*; sendo assim tais medidas podem ser implementadas:(3)

- Interromper o tabagismo, objetivando diminuir a progressão da DRC e reduzir os riscos cardiovasculares;
- Adequar o peso corporal de maneira a manter o índice de massa corporal entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup> e a circunferência abdominal <102 cm nos homens e <88 cm nas mulheres;

- Reduzir ou interromper o consumo de álcool, objetivando melhor controle da pressão arterial nos hipertensos;
- Praticar exercícios diariamente (caminhada, *jogging*, bicicleta ou natação), por pelo menos 30 a 60 minutos para os pacientes com DRC e sem contraindicação médica;
- Controlar a ingestão de sal, que não deve ultrapassar 6 g/dia, prescrever dieta individualizada de acordo com a recomendação médica.

#### **4. OBJETIVO GERAL**

- Avaliar a mortalidade e a incidência de internação hospitalar por doença renal crônica entre o Brasil e os Estados do Amazonas e Espírito Santo no período de 2008 a 2017.

##### **4.1 OBJETIVO ESPECÍFICO**

- Analisar as taxas de óbitos por doença renal crônica entre o Brasil e os Estados do Amazonas e Espírito Santo em relação a variável sexo.
- Descrever as taxas de internação entre os Estados do Amazonas e Espírito Santo em relação a variável sexo.
- Apresentar as taxas de internações por doença renal crônica pela faixa etária entre os Estados do Amazonas e Espírito Santo.
- Estimar as taxas de mortalidade por doença renal crônica através da faixa etária no Brasil e nos Estados do Amazonas e Espírito Santo.

## REFERÊNCIAS

1. Pinho NA de, Silva GV da, Pierin AMG. Prevalence and factors associated with chronic kidney disease among hospitalized patients in a university hospital in the city of São Paulo, SP, Brazil. *J Bras Nefrol.* 2015;37(1):91–7.
2. Glassock RJ, Winearls C. The global burden of chronic kidney disease: How valid are the estimates? *Nephron - Clin Pract.* 2008;110(1):39–47.
3. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS IT et al. Diretrizes da prática clínica K / DOQI para doença renal crônica: Avaliação; classificação e estratificação . 9 de março de 2002;
4. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int [Internet].* 2018;94(3):567–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.011>
5. Cesarino CB, Borges PP, De Cássia Helú Mendonça Ribeiro R, Ribeiro DF, Kusumota L. Assessment of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease according to Framingham's criteria. *ACTA Paul Enferm.* 2013;26(1):101–7.
6. Gouveia DSES, Bignelli AT, Hokazono SR, Danucalov I, Siemens TA, Meyer F, et al. Analysis of economic impact between the modality of renal replacement therapy. *J Bras Nefrol.* 2017;39(2):162–71.
7. Aggarwal HK, Jain D, Pawar S, Yadav RK. Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease. *Qjm.* 2016;109(11):711–6.
8. Park JI, Baek H, Jung HH. Prevalence of chronic kidney disease in Korea: The Korean National Health and Nutritional Examination Survey 2011-2013. *J Korean Med Sci.* 2016;31(6):915–23.
9. Ene-lordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): A cross-sectional study. *Lancet Glob Heal [Internet].* 2016;4(5):e307–19. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)00071-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(16)00071-1)
10. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl.* 2015;5(1):2–7.
11. Domingos MAM, Goulart AC, Lotufo PA, Benseñor IJM, Titan SM de O. Doença renal crônica-determinantes de progressão e risco cardiovascular. Coorte PROGREDIR: desenho de estudo e métodos. *Sao Paulo Med J.* 2017;135(2):133–9.

12. Leite I da C, Schramm JM de A, Gadelha AMJ, Valente JG, Campos MR, Portela MC, et al. Comparação das informações sobre as prevalências de doenças crônicas obtidas pelo suplemento saúde da PNAD/98 e as estimadas pelo estudo Carga de Doença no Brasil. *Cien Saude Colet*. 2002;7(4):733–41.
13. Cherchiglia ML, Machado EL, Szuster DAC, Andrade EIG, Acúrcio F de A, Caiaffa WT, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004. *Rev Saude Publica*. 2010;44(4):639–49.
14. Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2017; Available from: <http://www.sbn.org.br>
15. Magalhães FG, Goulart RMM. Chronic kidney disease and its treatment in the elderly: an integrative review. *Rev Bras Geriatr e Gerontol*. 2015;18(3):679–92.
16. Brasil 2014. MINISTÉRIO DA SAÚDE DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O CUIDADO AO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA-DRC NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE Brasília-DF 2014. In 2014. Available from: [www.saude.gov.br/sas](http://www.saude.gov.br/sas)
17. 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. *J Bras Nefrol órgão Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol*. 2011;33(1):93–108.
18. Hall JE. TRATADO DE FISILOGIA MÉDICA. 13. ed. Elsevier, editor. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017. 1176 p.
19. Keith L. Moore, Arthur F. Dalley AMRA. Anatomia orientada para a clínica. 7. ed. Rio de Janeiro: 2014; 2014. 1307 p.
20. Alves LDO, Alves LDO, Guedes CCP, Aguiar BGC. As ações do enfermeiro ao paciente renal crônico: reflexão da assistência no foco da integralidade. *Rev Pesqui Cuid é Fundam Online*. 2016;8(1):3907.
21. Mohamed H. Hafez, Dina A. Abdellatif MME. Prevention of Renal Disease Progression and Renal Replacement Therapy in Emerging Countries - Hafez - 2006 - Artificial Organs - Wiley Online Library. 2006; 2006.
22. McClellan WM. Editorial Comments The epidemic of renal disease — what drives it and what can be done ? 2015;(2006):1461–4.
23. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet [Internet]*. 2013;382(9888):260–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)
24. Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: Frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(2):248–53.

25. Jassal MKCELS V. Epidemiology and Demographic Aspects of Treated End-Stage Renal Disease in the Elderly. 2008; 2008.
26. Ritz E, McClellan WM, Foundation C, Ritz E, Founda- GMC. Overview : Increased Cardiovascular Risk in Patients with Minor Renal Dysfunction : An Emerging Issue with Far-Reaching Consequences. 2004;(24):513–6.
27. Muntner P, He J, Hamm LEE, Loria C, Whelton PK. Renal Insufficiency and Subsequent Death Resulting from Cardiovascular Disease in the United States. 2002;745–53.
28. ASSOCIATION AD. Nephropathy in Diabetes. Vol. 27, Diabetes Care. 2004.
29. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk Factors for Chronic Kidney Disease : A Prospective Study of 23 , 534 Men and Women in Washington County , Maryland. 2010;2934–41.
30. Bello AK et al. Prevenção de doença renal crônica: um desafio global. *Kidney Int.* 2005;68(98):S11–7.
31. Sitprija SEV. 62 Comorbidities in Patients with End-Stage Renal Disease in Developing Countries. 2002; 2002.
32. Ricardo Cintra Sesso , Antonio Alberto Lopes , Fernando Saldanha Thomé , Jocemir Ronaldo Lugon CTM. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016. *J Bras Nefrol.* 2017;39(3):p261 p266.
33. CuidArte enfermagem / Faculdades Integradas Padre Albino, Curso de Graduação em Enfermagem. - - Vol. 3, n. 1 (jan./jun.2009) - . -- Catanduva : Faculdades Integradas Padre Albino, Curso de Enfermagem, 2007- v. : il. ; 27 cm. In: *CuidaArte Enfermagem.* 2007. p. 58–62.
34. Peicots RFS, Ribeiro SC. Modalidades de Terapia Renal. *Univ Aberta do SUS.* 2011;3:1–49.
35. Costa PB da, Vasconcelos KF da S, Tassitano RM. Qualidade de vida: pacientes com insuficiência renal crônica no município de Caruaru, PE. *Fisioter em Mov.* 2010;23(3):461–71.
36. Martins MRI, Cesarino CB. Qualidade de vida de pessoas com doença renal crônica em tratamento hemodialítico. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2005;13(5):670–6.
37. Oliveira M, Soares A. Percepções dos indivíduos com insuficiência renal crônica sobre qualidade de vida Percepciones de las personas con insuficiencia renal crónica sobre la calidad de vida profissionais de saúde nas últimas décadas . Isso se deve ao fato de serem um. *Enfermería Glob.* 2012;11(28):276–94.

38. Bertolin DC, Pace AE, Kusumota L, Haas V. Associação entre os modos de enfrentamento e as variáveis sociodemográficas de pessoas em hemodiálise crônica. *Rev da Esc Enferm da USP*. 2011;45(5):1070–6.
39. Tognollo R, Uema B, Simone J, Pupulim L. Percurso e expectativa de vida do indivíduo em tratamento hemodialítico. 2011;9:1500–8.
40. Santos TMB dos, Frazão IDS. Qualidade de vida dos trabalhadores que realizam hemodiálise. *Rev Ciências Médicas*. 2013;21(1/6):5.

**CAPÍTULO I: “COMPARAÇÃO DA MORTALIDADE E INCIDÊNCIA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR DOENÇA RENAL CRÔNICA ENTRE O BRASIL E OS ESTADOS DO AMAZONAS E ESPIRITO SANTO DE 2008 A 2017”**

Artigo será submetido à revista Medicines — Open Access Journal.



## ARTIGO CIENTÍFICO

ARTIGO ORIGINAL

### **COMPARAÇÃO DA MORTALIDADE E INCIDÊNCIA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR DOENÇA RENAL CRÔNICA ENTRE O BRASIL E OS ESTADO DO AMAZONAS E ESPIRITO SANTO DE 2008 A 2017**

Bruno Luis Biazzi<sup>1</sup>, Leonardo Gomes da Silva<sup>2</sup>, Luiz Carlos de Abreu<sup>3</sup>, Mauro José de Deus Morais<sup>4</sup>, Ítalla Maria Pinheiro Bezerra<sup>5</sup>, Romeu Paulo Martins Silva<sup>6</sup>.

1 Programa De Pós-Graduação Em Ciências Da Saúde Na Amazônia Ocidental, Universidade Federal Do Acre – UFAC, Rio Branco – Ac, Brasil

2 Laboratório de Escrita Científica, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Vitória, Espírito Santo, Brasil.

3 Laboratório de Delineamento de Estudos e Redação Científica, Centro Universitário de Saúde ABC (CUSABC), Santo André, São Paulo, Brasil

4 Pró-Reitoria De Graduação Centro De Ciências Da Saúde E Desporto Universidade Federal Do Acre – UFAC, Rio Branco – Ac, Brasil

5 Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Coordenação de Curso de Enfermagem. Vitória, Espírito Santo, Brasil.

6 Programa De Pós-Graduação Em Ciências Da Saúde Na Amazônia Ocidental, Universidade Federal Do Acre – UFAC, Rio Branco – Ac, Brasil

## RESUMO

**Introdução:** A doença renal crônica destaca-se pela perda progressiva da função renal, com alta mortalidade e o crescimento mundial acelerado. Este estudo comparou a mortalidade e a incidência de internação hospitalar por doença renal crônica entre o Brasil e os Estados do Amazonas e Espírito Santo no período de 2008 a 2017. **Método:** Estudo ecológico com desfechos de séries temporais com utilização de microdados de natureza secundária referentes aos óbitos e internações hospitalares por doença renal crônica de residentes credenciados ao Sistema Único de Saúde. **Resultados:** Na avaliação da taxa média total de óbitos realizada entre o Brasil e os Estados, nota-se as diferenças entre Amazonas e Espírito Santo, Amazonas e Brasil com maior valor para o sexo masculino. Em relação à taxa média total das internações o Estado do Espírito Santo teve maior valor em relação ao Estado do Amazonas, na comparação dos sexos o Estado do Amazonas permaneceu com o menor índice. Observa-se que o maior volume de internações e mortalidade está localizado entre faixa etária de 50 anos ou mais, no Brasil e nos Estados. **Conclusão:** Destacamos que o sexo e a faixa etária são fatores relacionados a internações e óbitos e por doença renal crônica.

**Palavras-chave:** Doença Renal Crônica. Mortalidade. Internação. Incidência.

## 1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é considerada uma "epidemia" de crescimento alarmante. Fatos recentes indicam que 10% da população adulta tem algum grau de disfunção renal e cerca de 70% não têm conhecimento de ter esse distúrbio (1).

De acordo com o estudo global que destaca as tendências, regionais e nacionais da epidemiologia da doença renal crônica entre 1990 a 2016 evidenciou um aumento substancial e dramaticamente nos últimos 27 anos; a mortalidade e a incapacidade por DRC aumentaram em grande parte, impulsionada pelo crescimento e envelhecimento da população (2).

O número de mortes causadas pela DRC quase dobrou, passando de 0,6 milhão em 1990 para 1,2 milhão em 2016; A DRC foi a 18ª principal causa de morte em 1990 e ascendeu à 11ª principal causa de morte em 2016 (3). De 1990 a 2016, a taxa de mortalidade padronizada por idade por todas as causas diminuíram, sejam por doenças transmissíveis e não transmissíveis (3). No entanto, na categoria de doenças não transmissíveis, as taxas diminuíram para doenças cardiovasculares, câncer e doenças digestivas e aumentaram para DRC, diabetes, distúrbios neurológicos e distúrbios do uso de drogas (3).

Em 2017 foi realizada uma revisão sistemática de literatura sobre a prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil, mostrando que as informações dos índices de doença renal crônica na população brasileira permanece incerta. Estimativas populacionais mais recentes revelam cerca de 1,5% de doença renal autorreferida. A prevalência de hipercreatininemia na população ficou em torno de 3%. Seguindo esses dados, de 3 a 6 milhões de adultos teriam a doença. Em relação a acesso ao tratamento, 0,05% da população brasileira realiza dialítica, o que representaria em torno de 100 mil pacientes (4).

Dados publicados até 2017, de revisão sistemática, estimou que 3 em cada 100 brasileiros seriam portadores da doença e 5 em cada 10 mil se submeteriam a alguma modalidade dialítica (4). Os principais fatores de risco para DRC são diabetes mellitus, hipertensão, envelhecimento e histórico familiar (5).

Pesquisas indicam que mais de 20% dos adultos brasileiros têm hipertensão arterial sistêmica, 8% têm diabetes mellitus, 18% são fumantes e 50% estão acima do peso. Os resultados mais preocupantes da DRC são mortalidade precoce por doença cardiovascular e progressão para doença renal crônica em estágio terminal e necessidade de TRS (6).

Desta forma, o diagnóstico prévio da DRC é fundamental, pois permite a implementação de medidas que atuam na evolução natural da doença, diminuindo a ocorrência de complicações e a necessidade de terapia renal substitutiva (7).

Nos últimos 15 anos, através do levantamento de dados de unidades de diálise no país mostrou que o número de pacientes com DRC submetidos à diálise aumentou 4,2 vezes mais do que o número de centros ativos de diálise, elevando para 167 o número médio de pacientes por centro. Ainda assim, a taxa média de ocupação é de 85%. O número médio de nefrologistas por centro foi de seis (8).

Observou que o ritmo de crescimento do número de pacientes em diálise no Brasil está diminuindo. Embora o aumento anual do número absoluto estimado de pacientes varie entre 4.000 e 6.000 por ano, o crescimento relativo da população em diálise está menor, como demonstrado quando comparamos o percentual de crescimento a cada cinco anos (8).

Os pacientes renais no Brasil recebem tratamento dialítico majoritariamente por meio do SUS (9). Sendo a diálise considerada um tratamento de alto custo e no Brasil o SUS é responsável pelo reembolso de quase 90% dessa terapia (9). Quantificar a real prevalência na população ainda é um desafio devido ao critério do diagnóstico (10).

Portanto, o objetivo desse estudo é comparar a mortalidade e a incidência de internação hospitalar por doença renal crônica entre o Brasil e os Estados do Amazonas e Espírito Santo no período de 2008 a 2017.

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.1 DESENHO DO ESTUDO**

Refere-se a uma pesquisa ecológica realizada em 2020 com informações sobre os desfechos temporais, utilizando microdados secundários de óbitos e internações hospitalares de pacientes com DRC, residentes no Brasil e Estados do Amazonas e Espírito Santo, no período de 2008 a 2017 (11).

O estudo envolve a descrição e análise da população obtida no censo geral; mortes coletadas no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Todas essas fontes de informação são de domínio público e são acessíveis gratuitamente. Nenhuma informação de identificação individual dos pacientes foi obtida para este estudo.

### **2.2 LOCAL E PERÍODO DA PESQUISA**

Os microdados foram coletados por local de residência, internações hospitalares e locais da morte. As unidades de análise foram o estado do Espírito Santo e Amazonas, respectivamente com uma população de 3,5 milhões e 3,4 milhões de pessoas (12).

Os dados de óbitos corresponderam ao período entre 1 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2017 (desde 1996, as declarações de óbito foram codificadas usando a CID-10), enquanto os dados de internações corresponderam ao período entre 1 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2017 (a partir de 2008, um novo conjunto de procedimentos, medicamentos, órteses e próteses e materiais especiais foram implementados pelo SUS).

### **2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Serão considerados todos os óbitos e internações de hospitais públicos e/ou privados credenciados ao Sistema Único de Saúde durante 2008-2017, respectivamente. Insuficiência Renal Crônica (IRC) será definida de acordo com a 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), através do código empregado em N18.

## 2.4 FONTES DE SISTEMA DE INFORMAÇÃO

O Sistema de Informação sobre Mortalidade SIM obtém, avalia, dá consistência e certifica à causa básica de morte registrada no atestado de óbito e mostra informações sobre mais de 96% das mortes no Brasil (13).

O Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH / SUS) registra mais de 85% das internações de hospitais públicos e privados registrados no SUS e inclui 92,3% das unidades de saúde no Brasil (14). Os dados foram reunidos de acordo com a data de internação e de pacientes residentes no Estado do Espírito Santo, Amazonas.

Em relação ao tamanho da população dos estados os dados foram obtidos a partir do último censo, realizado em 2010, e as projeções para os demais anos foram realizadas pelo site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE - [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)) (12).

No que se refere ao número da população Brasileira estimada de 2008 a 2017 a pesquisa foi realizada no site do DATASUS (<https://datasus.saude.gov.br>) através projeção da população do Brasil por sexo e idade simples: 2000-2060 (15).

O Estado do Espírito Santo está localizado no sudeste do país e ocupa uma área de 46.074,447 km<sup>2</sup> com uma população de 3.514.952 pessoas. Possui um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,740. Em 2010, havia 2.931.472 residentes em áreas urbanas e 583.480 em áreas rurais (16).

O Estado do Amazonas está localizado na região Norte do Brasil e ocupa uma área de 1.559.146,876 km<sup>2</sup>, fazendo limites com a Venezuela, Roraima, Colômbia, Pará, Mato Grosso, Rondônia, Peru e Acre. Com uma população de 3.483.985 pessoas, Em 2010, havia 2.755.490 residentes em áreas urbanas e 728.495 em áreas rurais. Possui um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,674. É o maior Estado do Brasil, ocupando mais de 18% da superfície do país. Possui 62 municípios (16).

## 2.5 VARIÁVEIS E EXTRAÇÃO DE DADOS

As variáveis usadas para taxa de mortalidade e internação por doença renal crônica foram sexo e faixa etária.

A extração dos microdados foi do serviço de transferência de arquivos fornecido pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS) (<https://datasus.saude.gov.br>). Vale ressaltar que esses sistemas apoiam as análises da situação da saúde, a tomada de decisões com base em evidências e o desenvolvimento de políticas públicas no país. Por meio desse banco de dados oficial público, coletamos informações sobre óbitos e hospitalizações por insuficiência renal crônica usada neste estudo.

## 2.6 ANÁLISE DE DADOS

A tabulação e análise estatística descritiva foram realizadas com auxílio do software Microsoft Excel® 2013. O cálculo das taxas de Mortalidade e de Internações foi realizada através da fórmula: [Número de casos/população específica] x 100 mil.

Para a análise inferencial foram aplicados: teste de Normalidade Shapiro-Wilk; Teste de homocedasticidade das variâncias de Bartlett; Teste de comparação entre médias T-Student e Análise de Variância (ANOVA) one-way, com pós-teste de Tukey. A análise inferencial e elaboração dos gráficos foi realizada no programa Graphpad Prism® 8.0, considerando significativo quando  $p < 0,05$ .

## 2.7 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS DA PESQUISA

O presente estudo envolve apenas a descrição e análise de dados secundários: de população, obtidos pelo recenseamento geral de população, de óbitos, coletados junto ao Sistema de Informações sobre Mortalidade. Todas essas fontes de informação são de domínio público. Não serão coletadas informações adicionais que não sejam de livre acesso. Em especial, nenhuma informação com identificação individual será obtida para a realização deste estudo.

### 3. RESULTADOS

Para melhor entender como esses fatos se comportaram ao longo do período de 2008 a 2017, ao ser comparado os dados de mortalidade por DRC masculino entre AM, ES e BR notou-se que houve diferença entre os resultados obtidos no estado do AM x ES ( $p < 0,001$ ) e AM x BR ( $p < 0,001$ ), o mesmo não aconteceu entre ES x BR ( $p = 0,3946$ ) de acordo com a tabela 1.

Tabela 1 - Comparação das taxas médias (número de casos/100 mil habitantes) de mortalidade e internações por Doença Renal Crônica, entre os sexos Masculino e Feminino, nos Estados do Amazonas, Espírito Santo e Brasil, no período de 2008 a 2017.

<b>Óbitos</b>			
	Amazonas	Espírito Santo	Brasil
Masculino	2,335 <sup>Aa</sup>	3,868 <sup>Ab</sup>	3,544 <sup>Ab</sup>
Feminino	1,755 <sup>Ba</sup>	2,873 <sup>Bb</sup>	2,590 <sup>Bb</sup>
Total	2,047 <sup>a</sup>	3,363 <sup>b</sup>	3,062 <sup>b</sup>

<b>Internações</b>		
	Amazonas	Espírito Santo
Masculino	22,71 <sup>Aa</sup>	45,21 <sup>Ab</sup>
Feminino	19,13 <sup>Aa</sup>	37,14 <sup>Bb</sup>
Total	20,93 <sup>a</sup>	41,12 <sup>b</sup>

Letras maiúsculas diferentes representam significância estatística das variáveis nas colunas (T-Student,  $p < 0,05$ ); letras minúsculas diferentes representam significância estatística das variáveis nas linhas (ANOVA one-way com pós-teste de Tukey,  $p < 0,05$ ).

Observa-se que nesse mesmo sentido ao analisar as variáveis de mortalidade por DRC no sexo feminino, ocorreu exatamente ao citado no sexo masculino, possuindo diferença entre AM x ES ( $p < 0,001$ ) e AM x BR ( $p < 0,0009$ ), não ocorrendo diferença estatística entre ES x BR ( $p = 0,3569$ ).

No que diz respeito à média total de óbitos realizada entre AM x ES x BR o evento ocorre no mesmo parâmetro das comparações realizadas através do sexo masculino e feminino, onde foram observadas as diferenças estatísticas entre AM x ES e AM x BR ( $p < 0,001$ ), não ocorrendo diferença entre ES x BR ( $p = 0,2905$ ).

A taxa média de internação masculina no Amazonas de 22,71 foi significativamente menor ( $p < 0,001$ ) do que a do Espírito Santo 45,21 no período de 2008 a 2017. Do mesmo modo para a comparação de internações do sexo feminino no Estado do AM 19,13 foi significativamente menor ( $p < 0,001$ ) do que a do Espírito Santo 37,14, no mesmo período.

Além disso, nas análises realizadas das internações no período de 2008 a 2017 na tabela 1, foi constatado a diferença estatística entre os dois Estados Amazonas x Espírito Santo realizada através da média total de internações por DRC de cada localidade onde a taxa média de internação total no Amazonas de 20,93, foi significativamente menor ( $p < 0,001$ ) do que a do Espírito Santo com o valor de 41,12.

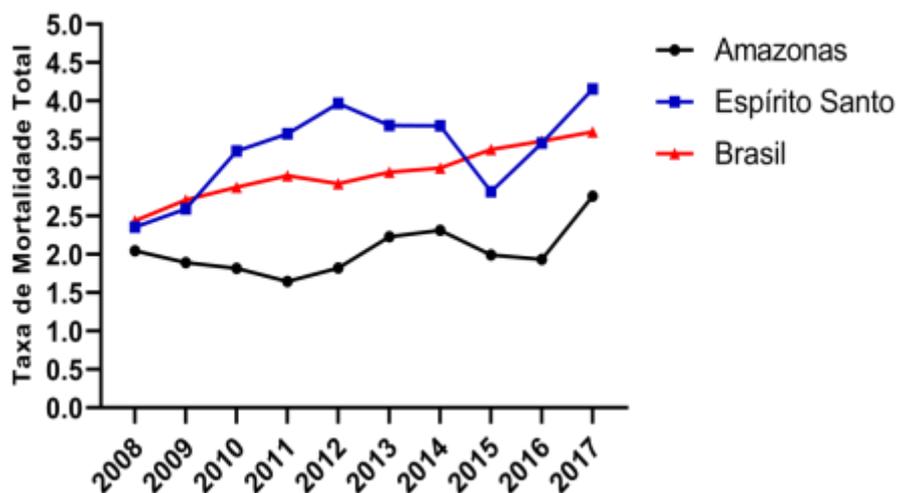
Tabela 2 - Internações por Doença Renal Crônica - Faixa Etária Amazonas e Espírito Santo 2008-2017.

Variáveis	Amazonas			Espírito Santo		
	Internação	%	Total Geral	Internação	%	Total Geral
Masculino	3876	54,53%	7108	7918	54,15%	14622
Feminino	3232	45,46%		6704	45,84%	
<b>Faixa Etária / Idade</b>						
0-19	398	5,60%	7108	774	5,27%	14622
20-49	2400	33,76%		4522	30,92%	
50 ou Mais	4310	60,63%		9326	63,80%	
Idade Ignorada	-	-		-	-	
<b>TOTAL</b>	<b>7108</b>	<b>99,98 %</b>		<b>14622</b>	<b>99,99 %</b>	

Fonte: Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS). Dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS - [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)). Ministério da Saúde. Brasil.

Na tabela 2, percebe-se que as internações por DRC no período de 2008 a 2017 no Estado da Amazonas e Espírito Santo possuem uma tendência para o sexo Masculino, ao examinar a internação por faixa etária nos dois Estados, nota-se que de 50 anos ou mais, foram superiores das demais faixas etárias, o Estado do Amazonas com o valor 60,63% e o Estado do Espírito Santo 63,80%.

FIGURA 1 - Comparação das taxas de mortalidade total por DRC, entre os Estados do Amazonas, Espírito Santo e Brasil, no período de 2008 a 2017.



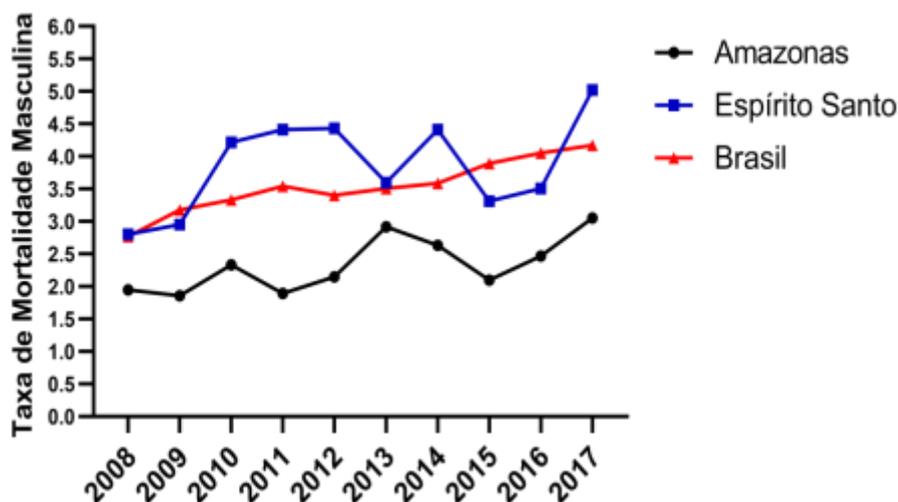
Para melhor exemplificar como os dados apresentados na tabela 1 se comportaram no período de 2008 a 2017, através das comparações da taxa de mortalidade total por DRC nos Estados e Brasil, a figura 1 demonstra as taxas de mortalidade anuais e a suas oscilações ao longo do período.

Durante o período de 2008 a 2017 o Estado do AM obteve o número total de óbitos de 695 pessoas, em relação ao estado do ES foi de 1194 pessoas, os Números de óbitos no Brasil chegaram ao surpreende valor de 61378 pessoas.

Os dados da figura 1 evidenciam que as taxa de óbitos por DRC no Estado do Amazonas foram inferiores em todos os períodos, nota-se que a média Brasileira e do Estado do Espírito Santo são equivalente no período de 2008 a 2017, demonstrada na tabela 1.

Desta forma ao observar o aumento do percentual de crescimento da taxa média de mortalidade por DRC o Espírito Santo teve 1,64% e o Brasil 1,49% nesse período, em relação a Amazonas.

FIGURA 2 - Comparação das taxas de mortalidade total por DRC, entre o sexo masculino, nos Estados do Amazonas, Espírito Santo e Brasil, no período de 2008 a 2017.



Na figura 2 foi expresso como os dados analisados reagiram por meio de comparações da taxa de mortalidade masculina por DRC nos Estados e Brasil no período de 2008 a 2017 informados na tabela 1.

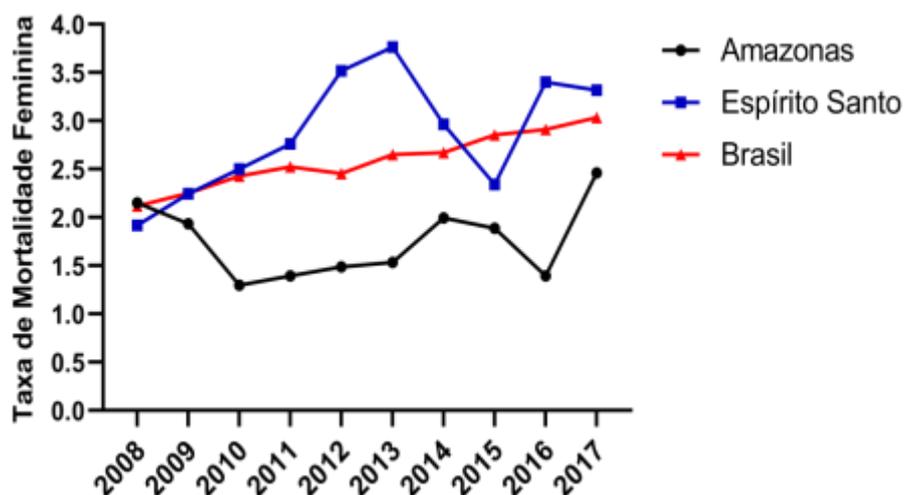
Houve uma diferença entre os Estados do Amazonas x Espírito Santo e Amazonas x Brasil, o mesmo não ocorreu entre Espírito Santo x Brasil (de acordo com a tabela 1).

Nesse período destacamos o número total de óbitos do sexo masculino do Estado do Amazonas de 399 pessoas, Estado do Espírito Santos foi de 676, e os Números de óbitos registrados no Brasil foram de 35109 pessoas.

O conjunto de informações demonstradas na figura 2 através das taxas médias de mortalidade masculina pelas diferenças de valores foram inferiores em todos os períodos no Estado do AM, como observado na figura acima, ao avaliar as taxas de mortalidade masculina no Estado do Espírito Santo em comparação com o Brasil não apresentaram diferença ( $p > 0,0001$ ). Indicando semelhança nesse período.

Destaca-se o aumento do percentual da taxa média de mortalidade masculina por DRC no Espírito Santo em 1,65% e do Brasil em 1,51% nesse período em comparação ao AM.

FIGURA 3 - Comparação das taxas de mortalidade total por DRC, entre o sexo feminino, nos Estados do Amazonas, Espírito Santo e Brasil, no período de 2008 a 2017.



De acordo com a figura 3, a comparação da taxa de mortalidade feminina por DRC entre os Estado e o Brasil nos anos de 2008 a 2017, predomina uma diferença significativa entre os Estados do Amazonas x Espírito Santo e Amazonas x Brasil, o mesmo não ocorreu entre Espírito Santo x Brasil, as diferenças estatísticas podem ser visualizados na tabela 1.

O número total de óbitos do sexo feminino mostrou os valores de 296 óbitos para o Estado do Amazonas, quando observado o Estado do Espírito Santo o número foi de 518 pessoas, e os valores de óbitos registrados no Brasil foram de 26262 pessoas, no período de 2008 a 2017.

Conforme a figura 3, as taxas de óbitos por DRC nos Estados e Brasil no início do período foram semelhantes, mas ao decorrer do tempo à taxa média de mortalidade do Estado do Amazonas reduziu diferenciando assim das taxas do Espírito Santo e Brasil, constata-se que a taxa média do Brasil em Relação ao Espírito Santo são equivalente no período de 2008 a 2017 (de acordo com a tabela 1).

Sendo assim, para uma melhor visualização desse aumento do percentual de crescimento da taxa média de mortalidade por DRC, foi evidenciado um aumento nos valores do ES de 1,63% e do Brasil 1,47% no período de 2008 a 2017 em relação a AM.



Tabela 3 - Mortalidade por Doença Renal Crônica - Faixa Etária Amazonas, Espírito Santo e Brasil 2008-2017.

Variáveis	Amazonas						Espírito Santo						Brasil					
	M		F		Total Geral		M		F		Total Geral		M		F		Total Geral	
Faixa Etária/ Idade	Óbitos	%	O	%	Total Geral	Total Geral	Óbitos	%	O	%	Total Geral	Total Geral	Óbitos	%	O	%	Total Geral	Total Geral
0-19	14	3,5%	12	4,05%			7	1,03%	5	0,96%			136	0,38%	65	0,24%		
20-49	86	21,50%	59	19,93%	696	696	73	10,79%	60	11,58%	1194	1194	766	2,18%	660	2,51%	61378	61378
50 ou Mais	299	74,75%	225	76,01%			596	88,16%	453	87,45%			34182	97,35%	25527	97,20%		
Idade Ignorada	1	0,25%	-	-			-	-	-	-			25	0,07%	10	0,03%		
TOTAL	400	100%	296	99,99%			676	99,98%	518	99,99%			35109	99,98%	26262	99,98%		

• 7 Óbitos no Brasil foram ignorados, os dados não apresentaram valores para sexo e faixa etária.

Fonte: Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS). Dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS - [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)). Ministério da Saúde. Brasil.

No Estado do Amazonas através da tabela 3, entre os anos 2008 e 2017, no que tange a mortalidade por doença renal crônica, verifica-se que o número de casos de maior volume está localizado entre a idade de 50 anos ou mais, no sexo feminino com o percentual de 76,01%.

Em contrapartida do achado anterior do Estado do Amazonas, o percentual obtido no Brasil e Estado do Espírito Santo, apresentaram respectivamente uma maior frequência dos valores da mortalidade por DRC no sexo Masculino com a faixa etária de 50 anos ou mais, conforme descrito na tabela 3.

#### **4. DISCUSSÃO**

Este estudo comparou as taxas médias de mortalidade e internações por doença renal crônica, entre os sexos e as faixas etárias no Brasil e nos Estados do Amazonas e Espírito Santo, entre 2008 a 2017.

As taxas mostraram um risco elevado para a mortalidade por DRC no período de 2008 a 2017 nos estados do Espírito Santo e Brasil em relação ao estado do Amazonas, sendo essa tendência para a mortalidade no sexo masculino, observa-se essa variação ao longo do período analisado. No México a taxa de mortalidade por DRC no período de 1990 a 2017 aumentou 122,3% para homens e 84,4% para mulheres. Em 2017, a taxa de mortalidade padronizada pela DRC foi de 64,9 para homens e 52,2 para mulheres (17).

Este estudo demonstra as oscilações ocorridas no período de 2008 a 2017 das taxa de óbitos por DRC nos Estados e Brasil. Ao verificar a taxa de óbitos por DRC geral observam-se as taxas do Estado do Amazonas foram inferiores em todos os períodos, diferenciando da média Brasileira e do Estado do Espírito Santo que apresentarão semelhanças nesse período. Em contrapartida Cepoi et al. Em um dos maiores estudos já relatados sobre a prevalência de DRC em todo o mundo, o primeiro na Romênia mostrou que a prevalência de DRC no país é de cerca de 7%, o que é menor do que em outros países; no entanto, isso pode ser subestimado devido ao viés de seleção da população, esse estudo incluiu 60.969 pessoas, a prevalência de DRC foi muito maior em mulheres do que em homens: 9,09% versus 3,7%, pela MDRD (18).

Ao serem observadas as taxas de mortalidade masculina no Estado do Amazonas nota-se uma inferioridade no período de 2008 a 2017, por outro lado o Estado do Espírito Santo em comparação com o Brasil não houve diferença indicando semelhanças. Reafirmando as informações no Estado do Rio Grande do Sul no período de 2008 a 2012, Silva et al. Mostrou que o coeficiente de mortalidade por 100.000 hab./ano foi 24% maior nos homens (5,0) do que nas mulheres (4,1) (19).

Em uma revisão sistemática que mostra a prevalência de DRC na Ásia em 2018, incluindo estudos de pesquisa populacional na Ásia que usavam função renal equação preditiva e definição padronizada de DRC. Em geral, a prevalência de DRC aumentou com a idade e foi mais prevalente entre as mulheres. Esse achado diferencia com o padrão de distribuição de gênero da DRC em todo o mundo (20).

As taxas de óbitos femininas por DRC nos Estados do Amazonas e Espírito Santo e Brasil no início do período foram semelhantes, com o passar dos anos à taxa média de mortalidade do Estado do Amazonas reduziu diferenciando-se assim das taxas do Espírito Santo e Brasil.

Ao analisar as faixas etárias das mortes por DRC nos Estados e no Brasil, observa-se que o maior volume está localizado entre faixa etária de 50 anos ou mais, ao considerar as variáveis sexo no Brasil e o Estado do Espírito Santo foi comprovado que o sexo masculino teve um destaque maior no percentual de mortes, ao contrario do Estado do Amazonas mostrando o sexo feminino maior em relação ao masculino. Corroborando com as informações a população masculina foi a mais atingida pela doença renal crônica no período de 2008 a 2012 no Estado do Rio Grande do Sul, sobretudo a com idade entre 60 a 64 anos. Foi esclarecido que a faixa etária que mais utilizou a UTI ficou entre 60 a 64 anos de idade, porém a que mais veio a óbito e necessitou de UTI foram menores de 20 anos (17,9% utilizaram UTI, dos quais 66,7% foram óbitos) (19).

Reafirmando as informações encontradas no Estado do Amazonas um estudo realizado em 2015 foram incluídos na pesquisa 4.001 adultos, a prevalência autorreferida de doença renal foi de 2,1% . Na amostra, houve discreto predomínio de mulheres (52,8%), adultos jovens, de 25 a 34 anos (28,8%). Dois adultos em cada 100 residentes da Região Metropolitana de Manaus referiram ser portadores

de doença renal crônica, correspondendo a mais de 40.000 pessoas, sendo associada a maior idade, aposentadoria e acidente vascular encefálico (21).

Nesse mesmo sentido ao ser analisados os casos de óbito por DRC nas regiões brasileiras de 2012 a 2016, a região Sudeste com o sexo masculino e faixa etária acima de 60 anos foram as mais afetadas em relação à mortalidade (22). O óbito associou-se com a idade na análise uni variada do primeiro modelo e 68% dos óbitos ocorreram em indivíduos > 65 anos. O risco de óbito associou-se ao aumento da idade, a não realização de consulta com nefrologista, ao diabetes mellitus e à internação no mesmo mês de início da HD (23).

Diferentes dos achados anteriores em relação ao sexo um estudo realizado na unidade de nefrologia do hospital de base da fundação faculdade regional de medicina de São José do Rio Preto-SP em 2005, foram identificados 217 pacientes cadastrados em programa dialítico na unidade. Observa-se que 25,3% possuíam idade entre 40 a 49 anos, 19,8% entre 50 a 59 anos e 23,1% idade superior a 60 anos. Quanto ao sexo, verifica-se que 59,4% dos pacientes eram do sexo masculino (24).

De acordo com Delgado Santos, Existe uma proporção maior de idosos do gênero masculino 57,3%, sendo acometido pela DRC na cidade de João Pessoa/PB (Brasil) entre o período de fevereiro a agosto de 2010, que está em tratamento dialítico (25).

Contrastando com os estudos anteriores, Bowe B et al. Relata que a probabilidade de morte por DRC no período de 2002 a 2016 aumentou entre indivíduos na faixa etária de 20 a 54 anos e entre aqueles na faixa etária acima de 55 anos realizado nos Estados Unidos, ressalta que esse aumento foi associado principalmente à DRC devido ao diabetes na faixa etária de 20 a 54 anos e a uma combinação de fatores na faixa etária acima de 55 anos, incluindo DRC devido ao diabetes e diminuição da probabilidade de morte por causas concorrentes que não DRC (26).

No decorrer do período de 10 anos (de 1995 a 2005) um estudo realizado por Hemke AC et al. Na Holanda expôs um aumento na taxa de mortalidade de um total de 13.868 pacientes, aproximadamente 61% morreram (27).

Esse crescente aumento da taxa de mortalidade está regularmente associado à velhice e é devido às hospitalizações de emergência, muitas vezes causadas por infecção inerente ao acesso vascular ou falta de fístula arteriovenosa (28).

Os números analisados nas comparações sobre a taxa média de internação nos Estados do Amazonas e Espírito Santo demonstraram serem maiores no sexo masculino em comparação ao sexo feminino para a faixa etária de 50 anos ou mais, apresentando o maior percentual obtido nos dois Estados. Além disso, nas análises realizadas das internações no período de 2008 a 2017, verificou-se que a taxa média de internação total no Amazonas foi inferior em relação ao Espírito Santo com os valores respectivos de 20,93% e 41,12%. Silva et al. No período de 2008 a 2012 no Rio Grande do Sul, ratificou que as internações ocorridas foram de 54,6% para o sexo masculino e 45,6% do sexo feminino, a faixa etária com maior índice de internações no sexo masculino foi a de 55 a 69 anos com 6.277 (36,2%), e no sexo feminino a faixa etária foi de 50 a 64 anos de idade, com 4.643 (32,2%) mostrando o coeficiente de internação por 10.000 hab./ano, os homens (6,7) tiveram 27% a mais de internações que as mulheres (5,2) (19).

De acordo com Garcia et al. Seguindo essa mesma perspectiva uma análise retrospectiva de prontuários no período de 2002 a 2003 na unidade de terapia intensiva do hospital de base de São José do Rio Preto - SP, atestou que os 357 prontuários analisados 62% (222) eram do sexo masculino e 38% (134) do feminino, outro ponto visto foi em relação a idade mostrando que a faixa de 61 a 80 anos teve uma frequência de 42% (151) (29).

Em uma análise de 311 indivíduos em tratamento hemodialítico, Bersan et al. Identificou que 55,5% eram homens, com média de idade de 62 anos (Desvio Padrão 16,6 anos) e 48% eram > 65 anos, observou que o crescimento foi de 160% na prevalência de pacientes em tratamento hemodialítico entre 2004 e 2008 em Belo Horizonte - MG. O sexo masculino foi o mais prevalente, semelhante ao registrado em outros estudos (23).

Recentemente, de Souza W et al. Demonstraram um aumento da hospitalização de ambos os sexos no estado do Espírito Santo, no período de 10 anos (de 2008 a 2017), foi observada uma menor incidência de hospitalizações em mulheres em comparação aos homens. Isso pode ser justificado por maior acesso e

adesão ao tratamento para as mulheres, sugerindo que o gênero feminino é mais influenciado pela promoção e prevenção do que o gênero masculino (30).

Dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) informam que o número total de centros ativos de diálise aumentou 37,8%, de 550 em 2002 para 758 em 2017, enquanto o número de pacientes aumentou 159,4% no mesmo período. A distribuição dos centros ativos foi: 46% na região Sudeste, 20% no Sul, 10% no Centro-Oeste, 19% no Nordeste e 5% no Norte (8).

Diversos países começaram a desenvolver estratégias para a prevenção e controle de doenças não transmissíveis devido às crescentes taxas de morte e incapacidade, mas a doença renal tem baixa visibilidade, mesmo fazendo parte desse grupo. Alguns países não tratam particularmente da doença renal, mostrando falta de conscientização sobre outras doenças não transmissíveis relacionadas, como diabetes, hipertensão e obesidade, que podem levar à doença renal como resultado secundário (31,32).

A maioria dos tratamentos no Brasil por DRC e doenças em estágio terminal são financiados pelo Ministério da Saúde. Entretanto, existe uma preocupação urgente de novas estratégias que ajudem na triagem e tratamento das doenças renais, especialmente em populações de maior risco. Sendo de grande ajuda na redução do crescimento da incidência desta doença, observando que essa situação afeta o orçamento do sistema público de saúde (33).

Pessoas socialmente desfavorecidas vivenciam um ônus desigual no combate à doença renal em todo o mundo. Ainda que a cobertura universal de saúde possa não incluir todos os elementos do tratamento renal em todos os países (pois isso é geralmente uma função de fatores políticos, econômicos e culturais), mostrando assim o quanto é importante para um país ou região ter como objetivo a redução do impacto e das consequências da doença renal sendo um passo importante para alcançar a equidade na saúde renal (34).

Esta pesquisa torna-se relevante, pois buscou contribuir com a ciência, bem como a saúde das pessoas dos estados do Amazonas, Espírito Santo e Brasil que apresentam doenças renais crônicas e para a prevenção de outros indivíduos que possam adquiri-la.

Está evidente que a DRC é um grave problema de saúde pública que precisa ter um cuidado especial sendo tratado da melhor maneira. Desde a prevenção à reabilitação; destacando a importância de medidas preventivas e promovendo a saúde, referindo-se a fatores de risco e também fatores-chave relacionados à adesão ao tratamento (30).

É importante levar a discussão e ampliar as informações sobre a DRC nos Estados e no Brasil, mostrando as informações epidemiológicas de cada lugar apresentado, incentivando os profissionais a tomarem as melhores decisões atendendo assim as necessidades da população. Constata-se que estudos sobre mortalidade têm suas próprias limitações quando analisamos dados secundários, especialmente quando falamos da validade da identificação da causa subjacente da morte.

O conhecimento sobre a mortalidade e a internação, permitirá a compreensão da epidemiologia da doença renal crônica. Os dados obtidos dos sistemas de informação mantidos pelo Ministério da Saúde possibilitam o seu uso como ferramenta factível para avaliar a DRC. Portanto, como informado acima, os dados aproveitados neste estudo, mesmo contendo possíveis subnotificações, são a fonte oficial do Ministério da Saúde do Brasil disponível para tomada de decisão e formulação de políticas públicas. Deste modo, imprevistos podem ocorrer em qualquer período, pois trabalhamos com variáveis diferentes, podendo ocasionar risco adicional de erro.

## **5. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS**

### **5.1 CONCLUSÃO**

Este estudo destaca que a incidência de hospitalizações por doença renal crônica está associada ao sexo masculino nos Estado do Amazonas e Espírito Santo, Entretanto, nota-se que o maior índice das hospitalizações por DRC está localizado entre 50 anos ou mais. Ao comparar às taxas de mortalidade geral por DRC no Brasil e Estados, observa-se o risco elevado para a mortalidade no Brasil e Estado do Espírito Santo em relação ao estado do Amazonas, para o sexo masculino. Em relação às faixas etárias, observa-se que o maior volume da comparação entre as taxas de mortalidade por DRC está localizado entre 50 anos ou mais, ao considerar as variáveis sexo, o Brasil e o Estado do Espírito Santo

tiveram um destaque maior no percentual de mortes para o sexo masculino, ao contrário do Estado do Amazonas mostrando o sexo feminino superior.

## **5.2 PERSPECTIVAS FUTURAS**

Os dados sustentam que a DRC é um importante problema mundial de saúde pública, possuindo um peso importante na mortalidade, mostrando índices elevados de comorbidades relacionadas às doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão arterial sistêmica, anemia, hepatite tipo B e C, doenças ósseas, e outras causas.

No Brasil os dados apresentados mostraram os diversos aspectos da DRC e ilustram a importância de ações de enfrentamento para esse agravo. Para tanto, é fundamental a manutenção e a alimentação correta do sistema nacional de informações, análise e divulgação de dados epidemiológicos dos pacientes com DRC no país.

Existem evidências de que o cuidado integral, coordenado e extensivo, tenham as mais adequadas e melhores estratégias para diminuir os níveis de mortalidade. A prevenção e o acompanhamento das doenças associadas, especialmente diabetes e hipertensão, têm um papel importante na prevenção e progressão da DRC, que é uma doença complexa e que exige múltiplas abordagens de tratamento.

Pesquisas futuras com adequada validade interna e externa são necessárias para estimar a real prevalência de doença renal crônica na população Brasileira. Espera-se que os resultados encontrados nesse trabalho possam contribuir positivamente para um melhor entendimento dos perfis dos pacientes com DRC. Além disso, é preciso planejar ações de prevenção primária e secundária da DRC e desenvolver estratégias de avaliação dos programas implementados, afim de contribuir para o controle, diagnóstico precoce, orientação imediata, complicações do tratamento, qualidade de vida dos pacientes e medidas para amenizar ou interromper o progresso da doença.

## **CONTRIBUIÇÃO DO AUTOR**

Conceitualização, BL, IM, LC, MJ, LG, RP; Análises dos dados, BL, IM, LC, MJ, LG, RP; Metodologia, BL, IM, LC, MJ, LG, RP; Análise Formal, BL, IM, LC, MJ, LG, RP; Supervisão, BL, IM, LC, MJ, LG, RP; Redação - Rascunho Original, BL, IM, LC, MJ, LG, RP; Redação - Revisão e Edição, BL, IM, LC, MJ, LG, RP. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

## **FINANCIAMENTO**

Esta pesquisa não recebeu financiamento interno ou externo.

## **CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. Mohamed H. Hafez, Dina A. Abdellatif MME. Prevention of Renal Disease Progression and Renal Replacement Therapy in Emerging Countries. 2010;380–4.
2. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int* [Internet]. 2018;94(3):567–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.011>
3. Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59.
4. Marinho AWGB, Penha A da P, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad Saúde Coletiva*. 2017;25(3):379–88.
5. Cherchiglia ML, Machado EL, Szuster DAC, Andrade EIG, Acúrcio F de A, Caiaffa WT, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004. *Rev Saude Publica*. 2010;44(4):639–49.
6. Ermida Valdir Sergio. Avaliação da assistência e da qualidade de vida do paciente de hemodiálise na região metropolitana do Rio de Janeiro. 2009;
7. Cueto-Manzano AM, Martínez-Ramírez HR, Cortés-Sanabria L. Management of chronic kidney disease: Primary health-care setting, self-care and multidisciplinary approach. *Clin Nephrol*. 2010;74(SUPPL.1):99–104.
8. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *J Bras Nefrol*. 2019 Apr 1;41(2):208–14.
9. De Moura L, Prestes IV, Duncan BB, Thome FS, Schmidt MI. Dialysis for end stage renal disease financed through the Brazilian National Health System, 2000 to 2012. *BMC Nephrol*. 2014;15(1):4–9.
10. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, Banerjee T, Bragg-Gresham JL, Eberhardt MS, et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):473–81.
11. Silva JL da. Suicídios invisibilizados : investigação dos óbitos de adolescentes com intencionalidade indeterminada. 2017;
12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Características Gerais da População, Religião e Pessoas Com Deficiência. Censo Demográfico 2010. 2010;1–215.

13. Flumignan Zétola VH, Nóvak EM, Camargo CHF, Carraro H, Coral P, Muzzio JA, et al. Acidente vascular cerebral em pacientes jovens: Análise de 164 casos. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3 B):740–5.
14. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Brasil. Ministério da Saúde (MS). Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). DataSUS. 2017.
15. DATASUS. Ministério da Saúde / DATASUS - Departamento de Informática do SUS [Internet]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206&id=6942>
16. IBGE. 2017 IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. p. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>.
17. Agudelo-Botero M, Valdez-Ortiz R, Giraldo-Rodríguez L, González-Robledo MC, Mino-León D, Rosales-Herrera MF, et al. Overview of the burden of chronic kidney disease in Mexico: Secondary data analysis based on the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ Open*. 2020;10(3):1–9.
18. Cepoi V, Onofriescu M, Segall L, Covic A. The prevalence of chronic kidney disease in the general population in Romania: A study on 60,000 persons. Vol. 44, *International Urology and Nephrology*. 2012. p. 213–20.
19. Silva GF, Nagem R de C, Rosa R dos S. Monitoramento Das Internações Na Rede Pública Por Doença Renal Crônica No Rs , 2008 a 2012. 2017;2(Gestão em saúde no Rio Grande do Sul: casos, análises e práticas):235–51.
20. Khan YH, Mallhi TH, Sarriff A, Khan AH, Tanveer N. Prevalence of chronic kidney disease in Asia: A systematic review of population-based studies. *J Coll Physicians Surg Pakistan*. 2018;28(12):960–6.
21. Marinho AWGB, Galvão TF, Silva MT. Prevalência de doença renal crônica autorreferida em adultos na Região Metropolitana de Manaus: estudo transversal de base populacional, 2015. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras*. 2020;29(1):e2019122.
22. Tiradentes U. MORTALIDADE POR DOENÇA RENAL CRÔNICA NAS REGIÕES DO BRASIL: um problema do presente. 2019;900:42–3.
23. Bersan SAL, Amaral CFS, Gomes IC, Cherchiglia ML. Fatality and hospitalization in hemodialysis patients in a health plan. *Rev Saude Publica*. 2013;47(3):624–33.
24. Ribeiro RDCHM, De Oliveira GASA, Ribeiro DF, Bertolin DC, Cesarino CB, De Lima LCEQ, et al. Caracterização e etiologia da insuficiência renal crônica em unidade de nefrologia do interior do Estado de São Paulo. *ACTA Paul Enferm*. 2008;21(SPEC.ISS.):207–11.
25. Delgado Santos AM. Caracterização Sóciodemográfica De Idosos Com Doença Renal Crônica Submetidos a Tratamento Dialítico Em Um Hospital Filantrópico. *Rev Bras Ciências da Saúde*. 2010;14(4):7–12.

26. Bowe B, Xie Y, Li T, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, et al. Changes in the US Burden of Chronic Kidney Disease From 2002 to 2016: An Analysis of the Global Burden of Disease Study. *JAMA Netw open*. 2018;1(7):e184412.
27. Hemke AC, Heemskerk MB, Van Diepen M, Weimar W, Dekker FW, Hoitsma AJ. Survival prognosis after the start of a renal replacement therapy in the Netherlands: A retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2013;14(1).
28. Magalhaes LP, Dos Reis LM, Gracioli FG, Pereira BJ, De Oliveira RB, De Souza AAL, et al. Predictive factors of one-year mortality in a cohort of patients undergoing urgent-start Hemodialysis. *PLoS One*. 2017;12(1):1–13.
29. Garcia TPR, Romero MP, Poletti NAA, Bernardi C, Rita C, Ribeiro DCHM. Principais motivos de internação do paciente com Insuficiência Renal Aguda na Unidade de Terapia Intensiva Main Reasons of Patient ' s Hospitalization with Acute Renal Failure in Intensive Care Unit. *Arq Ciênc Saúde*. 2006;12(3):146–50.
30. de Souza W, de Abreu LC, da Silva LG, Bezerra IMP. Incidence of chronic kidney disease hospitalisations and mortality in Espírito Santo between 1996 to 2017. *PLoS One*. 2019;14(11):1–13.
31. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet* [Internet]. 2013;382(9888):260–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)
32. Tonelli M, Agarwal S, Cass A, Garcia Garcia G, Jha V, Naicker S, et al. How to advocate for the inclusion of chronic kidney disease in a national noncommunicable chronic disease program. *Kidney Int*. 2014;85(6):1269–74.
33. Goncalves GMR, Da Silva EN. Cost of chronic kidney disease attributable to diabetes from the perspective of the Brazilian Unified Health System. *PLoS One*. 2018;13(10):1–15.
34. Crews DC, Bello AK, Saadi G. 2019 World Kidney Day Editorial - burden, access, and disparities in kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2019;41(1):1–9.

## 6 ANEXOS

### 6.1 NORMAS DE ESCRITA MEDICINES – OPEN ACCESS JOURNAL (PRINT)

Instructions for Authors

Shortcuts

- [Manuscript Submission Overview](#)
- [Manuscript Preparation](#)
- [Preparing Figures, Schemes and Tables](#)
- [Supplementary Materials, Data Deposit and Software Source Code](#)
- [Research and Publication Ethics](#)
- [Reviewer Suggestions](#)
- [English Corrections](#)
- [Preprints and Conference Papers](#)
- [Authorship](#)
- [Conflict of Interests](#)
- [Editorial Procedures and Peer-Review](#)
- [Clinical Trials Registration](#)

Submission Checklist

Please.

1. read the [Aims & Scope](#) to gain an overview and assess if your manuscript is suitable for this journal;
2. use the [Microsoft Word template](#) or [LaTeX template](#) to prepare your manuscript;
3. make sure that issues about [publication ethics](#), [research ethics](#), [copyright](#), [authorship](#), [figure formats](#), [data](#) and [references format](#) have been appropriately considered;
4. ensure that all authors have approved the content of the submitted manuscript.

## Manuscript Submission Overview

### Types of Publications

*Medicines* has no restrictions on the length of manuscripts, provided that the text is concise and comprehensive. Full experimental details must be provided so that the results can be reproduced. *Medicines* requires that authors publish all experimental controls and make full datasets available where possible (see the guidelines on **Supplementary Materials** and references to unpublished data).

Manuscripts submitted to *Medicines* should neither be published previously nor be under consideration for publication in another journal. The main article types are as follows:

- *Articles*: Original research manuscripts. The journal considers all original research manuscripts provided that the work reports scientifically sound experiments and provides a substantial amount of new information. Authors should not unnecessarily divide their work into several related manuscripts, although Short *Communications* of preliminary, but significant, results will be considered. Quality and impact of the study will be considered during peer review.
- *Reviews*: These provide concise and precise updates on the latest progress made in a given area of research. Systematic reviews should follow the PRISMA **guidelines**.
- *Case reports*: Case reports present detailed information on the symptoms, signs, diagnosis, treatment (including all types of interventions), and outcomes of an individual patient. Case reports usually describe new or uncommon conditions that serve to enhance medical care or highlight diagnostic approaches.

### Submission Process

Manuscripts for *Medicines* should be submitted online at **susy.mdpi.com**. The submitting author, who is generally the corresponding author, is responsible for the manuscript during the submission and peer-review process. The submitting author must ensure that all eligible co-authors have been included in the author list (read the **criteria to qualify for authorship**) and that they have all read and approved the

submitted version of the manuscript. To submit your manuscript, register and log in to the [submission website](#). Once you have registered, [click here to go to the submission form for Medicines](#). All co-authors can see the manuscript details in the submission system, if they register and log in using the e-mail address provided during manuscript submission.

#### Accepted File Formats

Authors must use the [Microsoft Word template](#) or [LaTeX template](#) to prepare their manuscript. Using the template file will substantially shorten the time to complete copy-editing and publication of accepted manuscripts. The total amount of data for all files must not exceed 120 MB. If this is a problem, please contact the Editorial Office [medicines@mdpi.com](mailto:medicines@mdpi.com). Accepted file formats are:

- *Microsoft Word*: Manuscripts prepared in Microsoft Word must be converted into a single file before submission. When preparing manuscripts in Microsoft Word, the [Medicines Microsoft Word template file](#) must be used. Please insert your graphics (schemes, figures, etc.) in the main text after the paragraph of its first citation. .
- *LaTeX*: Manuscripts prepared in LaTeX must be collated into one ZIP folder (include all source files and images, so that the Editorial Office can recompile the submitted PDF). When preparing manuscripts in LaTeX, please use the [Medicines LaTeX template files](#). You can now also use the online application [writeLaTeX](#) to submit articles directly to *Medicines*. The MDPI LaTeX template file should be selected from the [writeLaTeX template gallery](#).
- *Supplementary files*: May be any format, but it is recommended that you use common, non-proprietary formats where possible (see [below](#) for further details).

**Disclaimer: Usage of these templates is exclusively intended for submission to the journal for peer-review, and strictly limited to this purpose and it cannot be used for posting online on preprint servers or other websites.**

## Free Format Submission

*Medicines* now accepts free format submission:

- We do not have strict formatting requirements, but all manuscripts must contain the required sections: Author Information, Abstract, Keywords, Introduction, Materials & Methods, Results, Conclusions, Figures and Tables with Captions, Funding Information, Author Contributions, Conflict of Interest and other Ethics Statements. Check the Journal ***Instructions for Authors*** for more details.
- Your references may be in any style, provided that you use the consistent formatting throughout. It is essential to include author(s) name(s), journal or book title, article or chapter title (where required), year of publication, volume and issue (where appropriate) and pagination. DOI numbers (Digital Object Identifier) are not mandatory but highly encouraged. The bibliography software package *EndNote*, ***Zotero***, *Mendeley*, *ReferenceManager* are recommended.
- When your manuscript reaches the revision stage, you will be requested to format the manuscript according to the journal guidelines.

## Cover Letter

A cover letter must be included with each manuscript submission. It should be concise and explain why the content of the paper is significant, placing the findings in the context of existing work and why it fits the scope of the journal. Confirm that neither the manuscript nor any parts of its content are currently under consideration or published in another journal. Any prior submissions of the manuscript to MDPI journals must be acknowledged. The names of proposed and excluded reviewers should be provided in the submission system, not in the cover letter.

## Note for Authors Funded by the National Institutes of Health (NIH)

This journal automatically deposits papers to PubMed Central after publication of an issue. Authors do not need to separately submit their papers through the NIH Manuscript Submission System (NIHMS, ***<http://nihms.nih.gov/>***).

### General Considerations

- **Research manuscripts** should comprise:
  - **Front matter**: Title, Author list, Affiliations, Abstract, Keywords
  - **Research manuscript sections**: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions (optional).
  - **Back matter**: Supplementary Materials, Acknowledgments, Author Contributions, Conflicts of Interest, **References**.
- **Review manuscripts** should comprise the **front matter**, literature review sections and the **back matter**. The template file can also be used to prepare the front and back matter of your review manuscript. It is not necessary to follow the remaining structure. Structured reviews and meta-analyses should use the same structure as research articles and ensure they conform to the **PRISMA** guidelines.
- **Case reports** should include a succinct introduction about the general medical condition or relevant symptoms that will be discussed in the case report; the case presentation including all of the relevant de-identified demographic and descriptive information about the patient(s), and a description of the symptoms, diagnosis, treatment, and outcome; a discussion providing context and any necessary explanation of specific treatment decisions; a conclusion briefly outlining the take-home message and the lessons learned.
- **Graphical abstract**: Authors are encouraged to provide a graphical abstract as a self-explanatory image to appear alongside with the text abstract in the Table of Contents. Figures should be a high quality image in any common image format. Note that images displayed online will be up to 11 by 9 cm on screen and the figure should be clear at this size.
- **Abbreviations** should be defined in parentheses the first time they appear in the abstract, main text, and in figure or table captions and used consistently thereafter.
- **SI Units** (International System of Units) should be used. Imperial, US customary and other units should be converted to SI units whenever possible.
- **Accession numbers** of RNA, DNA and protein sequences used in the manuscript should be provided in the Materials and Methods section. Also see the section on **Deposition of Sequences and of Expression Data**.

- **Equations:** If you are using Word, please use either the Microsoft Equation Editor or the MathType add-on. Equations should be editable by the editorial office and not appear in a picture format.
- **Research Data and supplementary materials:** Note that publication of your manuscript implies that you must make all materials, data, and protocols associated with the publication available to readers. Disclose at the submission stage any restrictions on the availability of materials or information. Read the information about **Supplementary Materials** and Data Deposit for additional guidelines.
- **Preregistration:** Where authors have preregistered studies or analysis plans, links to the preregistration must be provided in the manuscript.
- **Guidelines and standards:** MDPI follows standards and guidelines for certain types of research. See **[https://www.mdpi.com/editorial\\_process](https://www.mdpi.com/editorial_process)** for further information.

## Front Matter

These sections should appear in all manuscript types

- **Title:** The title of your manuscript should be concise, specific and relevant. It should identify if the study reports (human or animal) trial data, or is a systematic review, meta-analysis or replication study. When gene or protein names are included, the abbreviated name rather than full name should be used.
- **Author List and Affiliations:** Authors' full first and last names must be provided. The initials of any middle names can be added. The PubMed/MEDLINE standard format is used for affiliations: complete address information including city, zip code, state/province, and country. At least one author should be designated as corresponding author, and his or her email address and other details should be included at the end of the affiliation section. Please read the **criteria to qualify for authorship**.
- **Abstract:** The abstract should be a total of about 200 words maximum under the following headings: Place the question addressed in a broad context and highlight the purpose of the study; 2) Methods: Describe briefly the main methods or treatments applied. Include any relevant preregistration numbers, and species and strains of any animals used. 3) Results: Summarize the

article's main findings; and 4) Conclusion: Indicate the main conclusions or interpretations. The abstract should be an objective representation of the article: it must not contain results which are not presented and substantiated in the main text and should not exaggerate the main conclusions.

- **Keywords:** Three to ten pertinent keywords need to be added after the abstract. We recommend that the keywords are specific to the article, yet reasonably common within the subject discipline.

## Research Manuscript Sections

- **Introduction:** The introduction should briefly place the study in a broad context and highlight why it is important. It should define the purpose of the work and its significance, including specific hypotheses being tested. The current state of the research field should be reviewed carefully and key publications cited. Please highlight controversial and diverging hypotheses when necessary. Finally, briefly mention the main aim of the work and highlight the main conclusions. Keep the introduction comprehensible to scientists working outside the topic of the paper.
- **Materials and Methods:** They should be described with sufficient detail to allow others to replicate and build on published results. New methods and protocols should be described in detail while well-established methods can be briefly described and appropriately cited. Give the name and version of any software used and make clear whether computer code used is available. Include any pre-registration codes.
- **Results:** Provide a concise and precise description of the experimental results, their interpretation as well as the experimental conclusions that can be drawn.
- **Discussion:** Authors should discuss the results and how they can be interpreted in perspective of previous studies and of the working hypotheses. The findings and their implications should be discussed in the broadest context possible and limitations of the work highlighted. Future research directions may also be mentioned. This section may be combined with Results.
- **Conclusions:** This section is not mandatory, but can be added to the manuscript if the discussion is unusually long or complex.

- **Patents:** This section is not mandatory, but may be added if there are patents resulting from the work reported in this manuscript.

## Back Matter

- **Supplementary Materials:** Describe any supplementary material published online alongside the manuscript (figure, tables, video, spreadsheets, etc.). Please indicate the name and title of each element as follows Figure S1: title, Table S1: title, etc.
- **Acknowledgments:** All sources of funding of the study should be disclosed. Clearly indicate grants that you have received in support of your research work and if you received funds to cover publication costs. Note that some funders will not refund article processing charges (APC) if the funder and grant number are not clearly and correctly identified in the paper. Funding information can be entered separately into the submission system by the authors during submission of their manuscript. Such funding information, if available, will be deposited to **FundRef** if the manuscript is finally published.
- **Author Contributions:** Each author is expected to have made substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data; or the creation of new software used in the work; or have drafted the work or substantively revised it; AND has approved the submitted version (and version substantially edited by journal staff that involves the author's contribution to the study); AND agrees to be personally accountable for the author's own contributions and for ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work, even ones in which the author was not personally involved, are appropriately investigated, resolved, and documented in the literature. For research articles with several authors, a short paragraph specifying their individual contributions must be provided. The following statements should be used "Conceptualization, X.X. and Y.Y.; Methodology, X.X.; Software, X.X.; Validation, X.X., Y.Y. and Z.Z.; Formal Analysis, X.X.; Investigation, X.X.; Resources, X.X.; Data Curation, X.X.; Writing – Original Draft Preparation, X.X.; Writing – Review & Editing, X.X.; Visualization, X.X.; Supervision, X.X.; Project Administration, X.X.; Funding Acquisition, Y.Y.", please turn to the **CRediT taxonomy** for the term explanation. For more background on CRediT, see [here](#). **Authorship must include and be limited to those who**

have contributed substantially to the work. Please read the section concerning the **criteria to qualify for authorship** carefully".

- **Conflicts of Interest:** Authors must identify and declare any personal circumstances or interest that may be perceived as inappropriately influencing the representation or interpretation of reported research results. If there is no conflict of interest, please state "The authors declare no conflict of interest." Any role of the funding sponsors in the choice of research project; design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results must be declared in this section. *Medicines* does not publish studies funded by the tobacco industry. Any projects funded by pharmaceutical or food industries must pay special attention to the full declaration of funder involvement. If there is no role, please state "The sponsors had no role in the design, execution, interpretation, or writing of the study". For more details please see **Conflict of Interest**.
- **References:** References must be numbered in order of appearance in the text (including table captions and figure legends) and listed individually at the end of the manuscript. We recommend preparing the references with a bibliography software package, such as **EndNote**, **ReferenceManager** or **Zotero** to avoid typing mistakes and duplicated references. We encourage citations to data, computer code and other citable research material. If available online, you may use reference style 9. below.
- Citations and References in Supplementary files are permitted provided that they also appear in the main text and in the reference list.

In the text, reference numbers should be placed in square brackets [ ], and placed before the punctuation; for example [1], [1–3] or [1,3]. For embedded citations in the text with pagination, use both parentheses and brackets to indicate the reference number and page numbers; for example [5] (p. 10). or [6] (pp. 101–105).

The reference list should include the full title, as recommended by the ACS style guide. Style files for **Endnote** and **Zotero** are available.

References should be described as follows, depending on the type of work:

Journal Articles:

1. Author 1, A.B.; Author 2, C.D. Title of the article. *Abbreviated Journal Name* **Year**, *Volume*, page range.

Books and Book Chapters:

2. Author 1, A.; Author 2, B. *Book Title*, 3rd ed.; Publisher: Publisher Location, Country, Year; pp. 154–196.

3. Author 1, A.; Author 2, B. Title of the chapter. In *Book Title*, 2nd ed.; Editor 1, A., Editor 2, B., Eds.; Publisher: Publisher Location, Country, Year; Volume 3, pp. 154–196.

Unpublished work, submitted work, personal communication:

4. Author 1, A.B.; Author 2, C. Title of Unpublished Work. status (unpublished; manuscript in preparation).

5. Author 1, A.B.; Author 2, C. Title of Unpublished Work. *Abbreviated Journal Name* stage of publication (under review; accepted; in press).

6. Author 1, A.B. (University, City, State, Country); Author 2, C. (Institute, City, State, Country). Personal communication, Year.

Conference Proceedings:

7. Author 1, A.B.; Author 2, C.D.; Author 3, E.F. Title of Presentation. In *Title of the Collected Work* (if available), Proceedings of the Name of the Conference, Location of Conference, Country, Date of Conference; Editor 1, Editor 2, Eds. (if available); Publisher: City, Country, Year (if available); Abstract Number (optional), Pagination (optional).

Thesis:

8. Author 1, A.B. Title of Thesis. Level of Thesis, Degree-Granting University, Location of University, Date of Completion.

Websites:

9. Title of Site. Available online: URL (accessed on Day Month Year). Unlike published works, websites may change over time or disappear, so we encourage you create an archive of the cited website using a service such as **WebCite**. Archived websites should be cited using the link provided as follows:

10. Title of Site. URL (archived on Day Month Year). See the **Reference List and Citations Guide** for more detailed information.

Preparing Figures, Schemes and Tables

- File for Figures and Schemes must be provided during submission in a single zip archive and at a sufficiently high resolution (minimum 1000 pixels width/height, or a resolution of 300 dpi or higher). Common formats are accepted, however, TIFF, JPEG, EPS and PDF are preferred.
- *Medicines* can publish multimedia files in articles or as supplementary materials. Please contact the editorial office for further information.
- All Figures, Schemes and Tables should be inserted into the main text close to their first citation and must be numbered following their number of appearance (Figure 1, Scheme I, Figure 2, Scheme II, Table 1, *etc.*).
- All Figures, Schemes and Tables should have a short explanatory title and caption.
- All table columns should have an explanatory heading. To facilitate the copy-editing of larger tables, smaller fonts may be used, but no less than 8 pt. in size. Authors should use the Table option of Microsoft Word to create tables.
- Authors are encouraged to prepare figures and schemes in color (RGB at 8-bit per channel). There is no additional cost for publishing full color graphics.

Supplementary Materials, Data Deposit and Software Source Code

*Data Availability*

In order to maintain the integrity, transparency and reproducibility of research records, authors must make their experimental and research data openly available either by depositing into data repositories or by publishing the data and files as supplementary information in this journal.

### *Computer Code and Software*

For work where novel computer code was developed, authors should release the code either by depositing in a recognized, public repository or uploading as supplementary information to the publication. The name and version of all software used should be clearly indicated.

### *Supplementary Material*

Additional data and files can be uploaded as "Supplementary Files" during the manuscript submission process. The supplementary files will also be available to the referees as part of the peer-review process. Any file format is acceptable, however we recommend that common, non-proprietary formats are used where possible.

### *Unpublished Data*

Restrictions on data availability should be noted during submission and in the manuscript. "Data not shown" should be avoided: authors are encouraged to publish all observations related to the submitted manuscript as Supplementary Material. "Unpublished data" intended for publication in a manuscript that is either planned, "in preparation" or "submitted" but not yet accepted, should be cited in the text and a reference should be added in the References section. "Personal Communication" should also be cited in the text and reference added in the References section. (see also the MDPI reference list and citations style guide).

### *Remote Hosting and Large Data Sets*

Data may be deposited with specialized service providers or institutional/subject repositories, preferably those that use the DataCite mechanism. Large data sets and files greater than 60 MB must be deposited in this way. For a list of other repositories specialized in scientific and experimental data, please consult [databib.org](http://databib.org) or

re3data.org. The data repository name, link to the data set (URL) and accession number, doi or handle number of the data set must be provided in the paper. The journal **Data** also accepts submissions of data set papers.

### *Deposition of Sequences and of Expression Data*

New sequence information must be deposited to the appropriate database prior to submission of the manuscript. Accession numbers provided by the database should be included in the submitted manuscript. Manuscripts will not be published until the accession number is provided.

- *New nucleic acid sequences* must be deposited in one of the following databases: GenBank, EMBL, or DDBJ. Sequences should be submitted to only one database.
- *New high throughput sequencing (HTS) datasets* (RNA-seq, ChIP-Seq, degradome analysis, ...) must be deposited either in the GEO database or in the NCBI's Sequence Read Archive.
- *New microarray data* must be deposited either in the GEO or the ArrayExpress databases. The "Minimal Information About a Microarray Experiment" (MIAME) guidelines published by the Microarray Gene Expression Data Society must be followed.
- *New protein sequences* obtained by protein sequencing must be submitted to UniProt (submission tool SPIN).

All sequence names and the accession numbers provided by the databases should be provided in the Materials and Methods section of the article.

### *References in Supplementary Files*

Citations and References in Supplementary files are permitted provided that they also appear in the reference list of the main text.

## Research and Publication Ethics

### Research Ethics

#### Research Involving Human Subjects

When reporting on research that involves human subjects, human material, human tissues, or human data, authors must declare that the investigations were carried out following the rules of the Declaration of Helsinki of 1975 (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>), revised in 2013. According to point 23 of this declaration, an approval from an ethics committee should have been obtained before undertaking the research. At a minimum, a statement including the project identification code, date of approval, and name of the ethics committee or institutional review board should be cited in the Methods Section of the article. Data relating to individual participants must be described in detail, but private information identifying participants need not be included unless the identifiable materials are of relevance to the research (for example, photographs of participants' faces that show a particular symptom). Editors reserve the right to reject any submission that does not meet these requirements.

Example of an ethical statement: "All subjects gave their informed consent for inclusion before they participated in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Committee of XXX (Project identification code)."

A written informed consent for publication must be obtained from participating patients who can be identified (including by the patients themselves). Patients' initials or other personal identifiers must not appear in any images. For manuscripts that include any case details, personal information, and/or images of patients, authors must obtain signed informed consent from patients (or their relatives/guardians) before submitting to an MDPI journal. Patient details must be anonymized as far as possible, e.g., do not mention specific age, ethnicity, or occupation where they are not relevant to the conclusions. A **template permission form** is available to download. A blank version of the form used to obtain permission (without the patient names or signature) must be uploaded with your submission.

You may refer to our **sample form** and provide an appropriate form after consulting with your affiliated institution. Alternatively, you may provide a detailed justification of why informed consent is not necessary. For the purposes of publishing in MDPI journals, a consent, permission, or release form should include unlimited permission for publication in all formats (including print, electronic, and online), in sublicensed and reprinted versions (including translations and derived works), and in other works and products under open access license. To respect patients' and any other individual's privacy, please do not send signed forms. The journal reserves the right to ask authors to provide signed forms if necessary.

### Ethical Guidelines for the Use of Animals in Research

The editors will require that the benefits potentially derived from any research causing harm to animals are significant in relation to any cost endured by animals, and that procedures followed are unlikely to cause offense to the majority of readers. Authors should particularly ensure that their research complies with the commonly-accepted '3Rs':

- Replacement of animals by alternatives wherever possible,
- Reduction in number of animals used, and
- Refinement of experimental conditions and procedures to minimize the harm to animals.

Any experimental work must also have been conducted in accordance with relevant national legislation on the use of animals for research. For further guidance authors should refer to the Code of Practice for the Housing and Care of Animals Used in Scientific Procedures [1].

Manuscripts containing original descriptions of research conducted in experimental animals must contain details of approval by a properly constituted research ethics committee. As a minimum, the project identification code, date of approval and name of the ethics committee or institutional review board should be cited in the Methods section.

*Medicines* endorses the ARRIVE guidelines ([www.nc3rs.org.uk/ARRIVE](http://www.nc3rs.org.uk/ARRIVE)) for reporting experiments using live animals. Authors and reviewers can use the

ARRIVE guidelines as a checklist, which can be found at [www.nc3rs.org.uk/ARRIVEchecklist](http://www.nc3rs.org.uk/ARRIVEchecklist).

1. Home Office. Animals (Scientific Procedures) Act 1986. Code of Practice for the Housing and Care of Animals Used in Scientific Procedures. Available online: <http://www.official-documents.gov.uk/document/hc8889/hc01/0107/0107.pdf>.

#### Research Involving Cell Lines

Methods sections for submissions reporting on research with cell lines should state the origin of any cell lines. For established cell lines the provenance should be stated and references must also be given to either a published paper or to a commercial source. If previously unpublished *de novo* cell lines were used, including those gifted from another laboratory, details of institutional review board or ethics committee approval must be given, and confirmation of written informed consent must be provided if the line is of human origin.

An example of Ethical Statements:

The HCT116 cell line was obtained from XXXX. The MLH1<sup>+</sup> cell line was provided by XXXXX, Ltd. The DLD-1 cell line was obtained from Dr. XXXX. The DR-GFP and SA-GFP reporter plasmids were obtained from Dr. XXX and the Rad51K133A expression vector was obtained from Dr. XXXX.

#### Publication Ethics Statement

*Medicines* is a member of the Committee on Publication Ethics (**COPE**). We fully adhere to its **Code of Conduct** and to its **Best Practice Guidelines**.

The editors of this journal enforce a rigorous peer-review process together with strict ethical policies and standards to ensure to add high quality scientific works to the field of scholarly publication. Unfortunately, cases of plagiarism, data falsification, image manipulation, inappropriate authorship credit, and the like, do arise. The editors of *Medicines* take such publishing ethics issues very seriously and are trained to proceed in such cases with a zero tolerance policy.

Authors wishing to publish their papers in *Medicines* must abide to the following:

- Any facts that might be perceived as a possible conflict of interest of the author(s) must be disclosed in the paper prior to submission.
- Authors should accurately present their research findings and include an objective discussion of the significance of their findings.
- Data and methods used in the research need to be presented in sufficient detail in the paper, so that other researchers can replicate the work.
- Raw data should preferably be publicly deposited by the authors before submission of their manuscript. Authors need to at least have the raw data readily available for presentation to the referees and the editors of the journal, if requested. Authors need to ensure appropriate measures are taken so that raw data is retained in full for a reasonable time after publication.
- Simultaneous submission of manuscripts to more than one journal is not tolerated.
- Republishing content that is not novel is not tolerated (for example, an English translation of a paper that is already published in another language will not be accepted).
- If errors and inaccuracies are found by the authors after publication of their paper, they need to be promptly communicated to the editors of this journal so that appropriate actions can be taken. Please refer to our **policy regarding publication of publishing addenda and corrections**.
- Your manuscript should not contain any information that has already been published. If you include already published figures or images, please obtain the necessary permission from the copyright holder to publish under the CC-BY license. For further information, see the **Rights and Permissions** page.
- Plagiarism, data fabrication and image manipulation are not tolerated.
  - **Plagiarism is not acceptable** in *Medicines* submissions.

Plagiarism includes copying text, ideas, images, or data from another source, even from your own publications, without giving any credit to the original source.

Reuse of text that is copied from another source must be between quotes and the original source must be cited. If a study's design or the manuscript's structure or language has been inspired by previous works, these works must be explicitly cited.

If plagiarism is detected during the peer review process, the manuscript may be rejected. If plagiarism is detected after publication, we may publish a correction or retract the paper.

- **Image files must not be manipulated or adjusted in any way** that could lead to misinterpretation of the information provided by the original image.

Irregular manipulation includes: 1) introduction, enhancement, moving, or removing features from the original image; 2) grouping of images that should obviously be presented separately (e.g., from different parts of the same gel, or from different gels); or 3) modifying the contrast, brightness or color balance to obscure, eliminate or enhance some information.

If irregular image manipulation is identified and confirmed during the peer review process, we may reject the manuscript. If irregular image manipulation is identified and confirmed after publication, we may correct or retract the paper.

Our in-house editors will investigate any allegations of publication misconduct and may contact the authors' institutions or funders if necessary. If evidence of misconduct is found, appropriate action will be taken to correct or retract the publication. Authors are expected to comply with the best ethical publication practices when publishing with MDPI.

## Reviewer Suggestions

During the submission process, please suggest three potential reviewers with the appropriate expertise to review the manuscript. The editors will not necessarily approach these referees. Please provide detailed contact information (address, homepage, phone, e-mail address). The proposed referees should neither be current collaborators of the co-authors nor have published with any of the co-authors of the manuscript within the last five years. Proposed reviewers should be from different institutions to the authors. You may identify appropriate Editorial Board members of

the journal as potential reviewers. You may suggest reviewers from among the authors that you frequently cite in your paper.

## English Corrections

To facilitate proper peer-reviewing of your manuscript, it is essential that it is submitted in grammatically correct English. Advice on some specific language points can be found [here](#).

If you are not a native English speaker, we recommend that you have your manuscript professionally edited before submission or read by a native English-speaking colleague. This can be carried out by MDPI's [English editing service](#). Professional editing will enable reviewers and future readers to more easily read and assess the content of submitted manuscripts. All accepted manuscripts undergo language editing, however **an additional fee will be charged** to authors if very extensive English corrections must be made by the Editorial Office: pricing is according to the service [here](#).

## Preprints and Conference Papers

*Medicines* accepts articles that have previously been made available as preprints provided that they have not undergone peer review. A preprint is a draft version of a paper made available online before submission to a journal.

MDPI operates *Preprints*, a preprint server to which submitted papers can be uploaded directly after completing journal submission. Note that *Preprints* operates independently of the journal and posting a preprint does not affect the peer review process. Check the *Preprints* [instructions for authors](#) for further information.

Expanded and high quality conference papers can be considered as articles if they fulfil the following requirements: (1) the paper should be expanded to the size of a research article; (2) the conference paper should be cited and noted on the first page of the paper; (3) if the authors do not hold the copyright of the published conference paper, authors should seek the appropriate permission from the copyright holder; (4) authors are asked to disclose that it is conference paper in their cover letter and include a statement on what has been changed compared to the original conference

paper. *Medicines* does not publish pilot studies or studies with inadequate statistical power.

## Authorship

MDPI follows the International Committee of Medical Journal Editors (**ICMJE**) guidelines which state that, in order to qualify for authorship of a manuscript, the following criteria should be observed:

- Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- Final approval of the version to be published; AND
- Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Those who contributed to the work but do not qualify for authorship should be listed in the acknowledgements. More detailed guidance on authorship is given by the **International Council of Medical Journal Editors (ICMJE)**.

Any change to the author list should be approved by all authors including any who have been removed from the list. The corresponding author should act as a point of contact between the editor and the other authors and should keep co-authors informed and involve them in major decisions about the publication. We reserve the right to request confirmation that all authors meet the authorship conditions.

## Reviewers Recommendation

Authors can recommend potential reviewers. Journal editors will check to make sure there are no conflict of interests before contacting those reviewers, and will not consider those with competing interests. Reviewers are asked to declare any conflicts of interest. Authors can also enter the names of potential peer reviewers they wish to exclude from consideration in the peer review of their manuscript, during the initial submission progress. The editorial team will respect these requests so long as this does not interfere with the objective and thorough assessment of the submission.

## Editors and Journal Staff as Authors

Editorial independence is extremely important and MDPI does not interfere with editorial decisions.

Editorial staff or editors shall not be involved in the processing their own academic work. Submissions authored by editorial staff/editors will be assigned to at least two independent outside reviewers . Decisions will be made by other editorial board members who do not have conflict of interests with the author. Journal staff are not involved in the processing of their own work submitted to any MDPI journals.

## Conflict of Interests

According to The International Committee of Medical Journal Editors, “Authors should avoid entering into agreements with study sponsors, both for-profit and non-profit, that interfere with authors’ access to all of the study’s data or that interfere with their ability to analyze and interpret the data and to prepare and publish manuscripts independently when and where they choose.”

All authors must disclose all relationships or interests that could inappropriately influence or bias their work. Examples of potential conflicts of interest include but are not limited to financial interests (such as membership, employment, consultancies, stocks/shares ownership, honoraria, grants or other funding, paid expert testimonies and patent-licensing arrangements) and non-financial interests (such as personal or professional relationships, affiliations, personal beliefs).

Authors can disclose potential conflicts of interest via the online submission system during the submission process. Declarations regarding conflicts of interest can also be collected via the **MDPI disclosure form**. The corresponding author must include a summary statement in the manuscript in a separate section “Conflicts of Interest” placed just before the reference list. The statement should reflect all the collected potential conflict of interest disclosures in the form.

See below for examples of disclosures:

Conflicts of Interest: Author A has received research grants from Company A. Author B has received a speaker honorarium from Company X and owns stocks in Company

Y. Author C has been involved as a consultant and expert witness in Company Z. Author D is the inventor of patent X.

If no conflicts exist, the authors should state:

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

## Editorial Procedures and Peer-Review

### *Initial Checks*

All submitted manuscripts received by the Editorial Office will be checked by a professional in-house *Managing Editor* to determine whether they are properly prepared and whether they follow the ethical policies of the journal, including those for human and animal experimentation. Manuscripts that do not fit the journal's ethics policy or do not meet the standards of the journal will be rejected before peer-review. Manuscripts that are not properly prepared will be returned to the authors for revision and resubmission. After these checks, the *Managing Editor* will consult the journals' *Editor-in-Chief* or *Associate Editors* to determine whether the manuscript fits the scope of the journal and whether it is scientifically sound. No judgment on the potential impact of the work will be made at this stage. Reject decisions at this stage will be verified by the *Editor-in-Chief*.

### *Peer-Review*

Once a manuscript passes the initial checks, it will be assigned to at least two independent experts for peer-review. A single-blind review is applied, where authors' identities are known to reviewers. Peer review comments are confidential and will only be disclosed with the express agreement of the reviewer.

In the case of regular submissions, in-house assistant editors will invite experts, including recommendations by an academic editor. These experts may also include *Editorial Board members* and *Guest Editors* of the journal. Potential reviewers suggested by the authors may also be considered. Reviewers should not have published with any of the co-authors during the past five years and should not

currently work or collaborate with any of the institutions of the co-authors of the submitted manuscript.

### *Optional Open Peer-Review*

The journal operates optional open peer-review: *Authors are given the option for all review reports and editorial decisions to be published alongside their manuscript. In addition, reviewers can sign their review, i.e., identify themselves in the published review reports.* Authors can alter their choice for open review at any time before publication, however once the paper has been published changes will only be made at the discretion of the *Publisher* and *Editor-in-Chief*. We encourage authors to take advantage of this opportunity as proof of the rigorous process employed in publishing their research. To guarantee an impartial refereeing the names of referees will be revealed only if the referees agree to do so, and after a paper has been accepted for publication.

### *Editorial Decision and Revision*

All the articles, reviews and communications published in MDPI journals go through the peer-review process and receive at least two reviews . The in-house editor will communicate the decision of the academic editor, which will be one of the following:

- *Accept after Minor Revisions:*  
The paper is in principle accepted after revision based on the reviewer's comments. Authors are given five days for minor revisions.
- *Reconsider after Major Revisions:*  
The acceptance of the manuscript would depend on the revisions. The author needs to provide a point by point response or provide a rebuttal if some of the reviewer's comments cannot be revised. Usually, only one round of major revisions is allowed. Authors will be asked to resubmit the revised paper within a suitable time frame, and the revised version will be returned to the reviewer for further comments.
- *Reject and Encourage Resubmission:*  
If additional experiments are needed to support the conclusions, the manuscript will be rejected and the authors will be encouraged to re-submit the paper once further experiments have been conducted.

- *Reject:*  
The article has serious flaws, and/or makes no original significant contribution.  
No offer of resubmission to the journal is provided.

All reviewer comments should be responded to in a point-by-point fashion. Where the authors disagree with a reviewer, they must provide a clear response.

### *Author Appeals*

Authors may appeal a rejection by sending an e-mail to the Editorial Office of the journal. The appeal must provide a detailed justification, including point-by-point responses to the reviewers' and/or Editor's comments. The *Managing Editor* of the journal will forward the manuscript and related information (including the identities of the referees) to the Editor-in-Chief, Associate Editor, or Editorial Board member. The academic Editor being consulted will be asked to give an advisory recommendation on the manuscript and may recommend acceptance, further peer-review, or uphold the original rejection decision. A reject decision at this stage is final and cannot be reversed.

In the case of a special issue, the *Managing Editor* of the journal will forward the manuscript and related information (including the identities of the referees) to the *Editor-in-Chief* who will be asked to give an advisory recommendation on the manuscript and may recommend acceptance, further peer-review, or uphold the original rejection decision. A reject decision at this stage will be final and cannot be reversed.

### *Production and Publication*

Once accepted, the manuscript will undergo professional copy-editing, English editing, proofreading by the authors, final corrections, pagination, and, publication on the [www.mdpi.com](http://www.mdpi.com) website.

### Clinical Trials Registration

#### *Registration*

Authors are strongly encouraged to pre-register clinical trials with an international clinical trials register or and to cite a reference to the registration in the Methods

section. Suitable databases include **clinicaltrials.gov**, **the EU Clinical Trials Register** and those listed by the World Health Organisation **International Clinical Trials Registry Platform**.

#### *CONSORT Statement*

*Medicines* requires a completed CONSORT 2010 **checklist** and **flow diagram** as a condition of submission when reporting the results of a randomized trial. Templates for these can be found here or on the CONSORT website (**<http://www.consort-statement.org>**) which also describes several CONSORT checklist extensions for different designs and types of data beyond two group parallel trials. At minimum, your article should report the content addressed by each item of the checklist. Meeting these basic reporting requirements will greatly improve the value of your trial report and may enhance its chances for eventual publication.