



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FARMACOLOGIA E DOENÇA RENAL NO DOENTE GERIÁTRICO

Trabalho submetido por
Ana Cláudia Coelho
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2015



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**FARMACOLOGIA E DOENÇA RENAL NO DOENTE
GERIÁTRICO**

Trabalho submetido por
Ana Cláudia Coelho
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Pedro Oliveira

Outubro de 2015

“All our dreams can come true if you have the courage to pursue them”

Walt Disney

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer aos meus pais por todo o esforço, dedicação e amor. Foi graças ao exemplo de coragem, determinação e força que sempre me inculcaram, que consegui concluir os meus estudos académicos. Sempre acreditaram em mim e, me disseram incessantemente que conseguia. E consegui, graças a eles.

Ao meu cão, Chip, pela fantástica e permanente companhia em todas as horas de estudo, nestes cinco anos.

Um obrigado, em especial, à minha avó, por simplesmente ser muito mais do que avó. É avó, mãe e amiga e, não poderia ter mais orgulho em dizer-lhe que aquilo que ela sempre quis se concretizou: serei uma profissional de saúde.

A todos os professores que leccionam no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com os quais tive a grande oportunidade de aprender. Seria indispensável terminar a minha formação académica sem os vossos ensinamentos. No entanto, não posso deixar de destacar o meu orientador, professor Pedro Oliveira, por toda a atenção e confiança prestada, sem a qual não seria possível a realização desta dissertação.

Ao meu grupo de amigos de turma, por ampliarem tanta felicidade a estes cinco anos, sempre com um enorme espírito de amizade, entreaajuda e companheirismo. Um sincero obrigado a todos!

Também, preciso de destacar as minhas quatro meninas, Filipa, Cristiana, Carolina e Tatiana, por serem o suporte de todas as horas. Todo o trabalho corre bem quando feito entre amigos. Todo o trabalho com elas não é trabalho, é uma alegria. E eu não poder-me-ia sentir mais agradecida por partilhar com elas estes maravilhosos anos.

Um especial obrigado ao Diogo, o meu professor de Português em ascensão, por ler e reler esta dissertação sem pouco ou nada saber do que se trata.

E, por fim, quero agradecer ao João, não só por estes sete anos de carinho, compreensão e muita paciência, mas, também, por me ter sempre ajudado ao longo destes anos.

Resumo

A doença renal pode manifestar-se de formas distintas, apresentando, igualmente, múltiplas causas. A doença renal crónica afeta milhões de indivíduos em todo o mundo, maioritariamente idosos, sendo a causa e/ou consequência de outras patologias comuns em geriatria.

Com uma função renal diminuída, estimada pela taxa de filtração glomerular, pode ser necessário o ajuste da dose de fármacos excretados por via renal, como por exemplo o alopurinol, a fim de não existirem efeitos adversos ou nefrotoxicidade.

A presença de hipertensão, diabetes e dislipidémia é comum entre os idosos, promovendo a existência de polimedicação crónica. Nestes doentes é necessário a monitorização da função renal, uma vez que existe uma estreita relação entre estas patologias e a doença renal, colocando o doente em risco. É, então necessário, ajustar o mais rápido possível a dose à função renal estimada.

Com o envelhecimento, surgem enúmeras alterações fisiológicas no organismo, que induzem modificações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Estas alterações, aliadas à polimedicação originada pelas diversas comorbilidades características desta faixa etária, aumentam o risco de má adesão à terapêutica, reacções adversas e interacções entre fármacos, colocando a saúde do idoso em risco.

Para impedir a utilização de medicamentos inapropriados pelo idoso, auxiliar a prescrição e prevenir complicações futuras, foram desenvolvidas variadas ferramentas, como os critérios de Beers e os critérios STOPP e START, com o propósito de otimizar a qualidade da prescrição e proteger o doente geriátrico.

Palavras-Chave: Doença renal, doente geriátrico, nefrotoxicidade, polimedicação

Abstract

Kidney disease can be manifested in many different ways, and also presenting multiple causes. Chronic kidney disease affects millions of individuals around the world, mostly elderly, and can be the cause and / or result in other common geriatric pathologies.

With a decreased renal function, estimated by the glomerular filtration rate, it may need a dose adjustment of drugs excreted by the kidney, such as allopurinol, to prevent no adverse effects or nephrotoxicity.

The presence of hypertension, diabetes and dyslipidaemia is common among the elderly, promoting the existence of chronic polypharmacy. In these patients, monitoring of renal function is necessary since there is a close relationship between these diseases and kidney disease, putting the patient at risk. It is then necessary, as quickly as possible, the adjustment of the estimated renal function dose.

With aging, various physiological changes occur in the body to induce pharmacokinetic and pharmacodynamic changes. These changes combined with polypharmacy originated by various comorbidities features of this age, increase the risk of poor adherence to therapy, adverse reactions and drug interactions, putting the health of the elderly at risk.

To prevent the use of medications inappropriate for the elderly, help prescription and prevent future complications, several tools have been developed, such as the criteria of Beers and STOPP and START criteria to optimize the quality of prescription and protect the patient geriatric.

Keywords: Kidney disease, older patient, nephrotoxicity, polypharmacy

Índice Geral

Índice Geral	11
Índice de Figuras	13
Índice de Tabelas	13
Lista de Abreviaturas	15
1 – Introdução	19
2 – Doença Renal	23
2.1 – Tipos de Doença Renal.....	23
2.1.1 – Doença Renal Aguda (DRA)	23
2.1.2 – Doença Renal Crónica (DRC)	25
2.2 – Incidência e Epidemiologia	26
2.2.1 – Doença Renal Aguda (DRA)	26
2.2.2 – Doença Renal Crónica (DRC)	27
2.3 – Doença renal em Portugal.....	27
2.4 – Parâmetros Bioquímicos de Diagnóstico	30
2.4.1 – Marcadores Endógenos.....	30
2.4.2 – Taxa de Filtração Glomerular	32
2.4.3 – Equações Estimativas da Função Renal.....	33
2.4.4 – Albuminúria	34
2.5 – Medidas preventivas e de Tratamento	35
2.5.1 – Hemodiálise.....	36
2.5.2 – Transplante	36
3 – Toxicidade Renal Induzida por Fármacos	39
3.1 – Definição, Incidência e Factores de Risco	39
3.2 – Medicamentos Nefrotóxicos e o seu Mecanismo.....	40
3.3 – Biomarcadores de Nefrotoxicidade	45
4 – Doença Renal e as Outras Doenças Geriátricas	47
4.1 – Nota Introdutória	47
4.2 – Doença Renal e a Hipertensão	47
4.3 – Doença Renal e Diabetes	49

4.4 – Doença Renal e Dislipidémia	52
4.5 – Doença Renal e a Terapêutica Oncológica	54
5 – Farmacologia e o Doente Geriátrico	57
5.1 – Aspectos Epidemiológicos do Envelhecimento	57
5.2 – Alterações Fisiológicas do Envelhecimento	58
5.2.1 – Alterações Farmacocinéticas	59
5.2.2 – Alterações Farmacodinâmica.....	61
5.3 – Uso de Medicamentos pelo Idoso e as suas Implicações	62
5.4 – Utilização de Medicamentos Inapropriados pelo Idoso	63
5.4.1 – Critérios de Beers	64
5.4.2 – Critérios STOPP e START	65
6 – Conclusão	67
Bibliografia.....	69

Anexos

Anexo I – Causas de Insuficiência Renal Aguda.

Anexo II – Classificação dos factores de risco da DRC.

Anexo III – Classificação da DRC baseada na presença ou ausência de doença sistémica e da localização da patologia anatómica do rim.

Anexo IV – Equações Cockcoft-Gault para o sexo masculino.

Anexo V – Equações DRC-EPI e MDRD para obtenção da TFG.

Anexo VI – Top 10 dos fármacos mais prescritos a idosos que necessitam de ajuste terapêutico.

Índice de Figuras

Figura 1 – Estádios da DRA através da Cr-s e do débito urinário.....	24
Figura 2 – Número de novos doentes em Hemodiálise e em Diálise peritoneal em Portugal, entre 1997 e 2014.....	28
Figura 3 – Número de doentes em Hemodiálise em Portugal, entre 1997 e 2014.	29
Figura 4 – Número de Transplantes renais efectuados em Portugal, entre 2000 e 2014.	29
Figura 5 – Evolução da TFG ao longo dos anos (adaptado de Molecular and Clinical Basics of Gerontology, 2011).....	32
Figura 6 – Prognóstico da DRC através da avaliação da albuminúria e eTFG	35

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Definição de DRA através dos valores de Cr-s e do débito urinário.....	23
Tabela 2 – Estádios de Função Renal consoante a TFG estimada.	25
Tabela 3 – Fármacos que induzem nefrotoxicidade e o seu respetivo mecanismo de ação.....	43
Tabela 4 – Medicamentos que acumulam no rim e necessitam de monitorização renal.	44
Tabela 5 – Ajustes de intervalo posológico ou dose normal de medicamentos anti-hipertensores em Insuficiência Renal.....	49
Tabela 6 – Recomendações de utilização de metformina consoante os valores de taxa de filtração glomerular.	51
Tabela 7 – Alteração de dose das estatinas em DRC e quando o uso de ciclosporina....	54
Tabela 8 – Dose a administrar de cisplatina consoante a clearance de creatinina.....	56
Tabela 9 – Previsão da evolução demográfica até 2050 da população com idade superior a 65 anos nos países desenvolvidos e sub-desenvolvidos.	57
Tabela 10 – Consequências farmacocinéticas das alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento.....	59

Lista de Abreviaturas

ACCF – *American College of Cardiology Foundation*

ACCOMPLISH – *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*

ADME – Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção

ADRs – *Adverse Drug Events*

ALERT – *Assessment of Lescol in Renal Transplan*

AMG – Aminoglicosídeos

AINEs – Anti-inflamatórios Não Esteróides

ARAs – Antagonistas dos Receptores da Angiotensina

CCr – *Clearance Creatinina*

CG – *Cockcroft-Gault*

CMS – *Centers for Medicare and Medicaid Services*

Cr-EDTA – *Chromium-Ethylenedinitrilo Tetraacetic Acid*

Cr-s – Creatinina Sérica

Cys C – *Cystatin C*

DRA – Doença Renal Aguda

DRC – Doença Renal Crónica

DRC-EPI – *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

ESRD – *End Stage of Renal Disease*

ESRF – *End Stage of Renal Failure*

eTFG – Estimativa da Taxa de Filtração Glomerular

HTA – Hipertensão Arterial

IECAs – Inibidores da Enzima Conversão de Angiotensina

INE – Instituto Nacional de Estatísticas

KDIGO – *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

KIM-1 – *Kidney Injury Molecule-1*

LDL – *Low Density Lipoprotein*

MDRD – *Modification of Diet in Renal Disease*

mTFG – Medição da Taxa de Filtração Glomerular

NCQA – *National Committee for Quality Assurance*

NGAL – *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*

NHANES – *National Health and Nutrition Examination Survey*

PA – Pressão Arterial

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PCR – Proteína-C Reactiva

PIM – *Potentially Inappropriate Medications*

PQA – *Pharmacy Quality Alliance*

PTC – *Proximal Tubule Cells*

RRI – *Renal Resistivity Index*

SHEP – *Systolic Hypertension in the Elderly Program*

SNC – Sistema Nervoso Central

TEA – Taxa de Excreção de Albumina

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

TRR – Terapias de Reposição Renal

T1D – *Type 1 Diabetes*

T2D – *Type 2 Diabetes*

UKPDS – *UK Prospective Diabetes Study*

US – Ultra-sonografia

Vd – Volume de Distribuição

1 – Introdução

Os rins desempenham um papel fundamental na homeostasia, visto que correspondem aos principais órgãos excretores dos produtos de degradação do organismo. Além da excreção de produtos, estes possuem diversas funções, como a secreção de eritropoetina, regulação da concentração de solutos no sangue, filtração do sangue para produção de urina, entre outros (Cinnamon L. VanPutte, 2009).

A patologia renal é uma das patologias mais consideráveis a nível mundial, sendo que a sua prevalência aumenta com o avançar da idade (NHS Kidney Care, 2010). A doença renal aguda (DRA) caracteriza-se pela rápida diminuição da função renal, manifestando-se através de alterações da creatinina sérica (Cr-s) e do débito urinário (Anathanam e Lewington, 2013). A doença renal crónica (DRC), por norma, surge devido à deterioração gradual da estrutura vascular e tubular renal, o que compromete o normal funcionamento do rim (Goulding e Johns, 2015). A DRA tem uma maior predominância em idosos, portanto, ao contrário dos jovens, não possuem uma completa recuperação da função renal, como tal necessitam de acompanhamento de especialistas (Chawla, Amdur, Amodeo, Kimmel, e Palant, 2011). A DRC é considerada um problema de saúde a nível mundial, com uma preponderância muito elevada na população, na ordem dos 10% a 12%, deste modo, mais de 50% dos idosos apresentam disfunções renais (Machowska, Carrero, Lindholm, e Stenvinkel, 2015). Esta é uma doença heterogénea, uma vez que possui diferentes origens e formas de se manifestar, diferentes comorbilidades e diversos fatores, que irão influenciar o seu prognóstico (Nicolás R. Robles e Hernandez-Gallego, 2012).

Geralmente, a taxa de filtração glomerular (TFG) é estimada através da medição da Cr-s, todavia esta é limitada, principalmente em indivíduos com reduzida massa muscular, levando a falsos diagnósticos de DRC (Inker et al., 2012; Shlipak et al., 2013). A combinação da avaliação da Cr-s com a cistatina C (Cys-C) tem sido alvo de atenção, dado que melhora a classificação do risco de morte, de doença cardiovascular e de doença renal, tornando-se, então, mais vantajoso que a sua utilização em separado (Shlipak et al., 2013). Existe uma relação estreita entre a idade e o declínio da TFG, pois, após os 40 anos de idade, esta diminui cerca de 10 mL/min a cada década, confirmando-se que, dentro das diversas causas que levam ao início de terapia renal,

como a diálise e o transplante, a idade avançada é a sétima causa mais comum (Bell et al., 2013; Gonzalez et al., 2015).

Um dos efeitos mais comuns dos medicamentos é o facto de induzirem nefrotoxicidade ou lesão renal, causando entre 19% a 25% das falhas renais agudas (Huang et al., 2015). A incidência de nefrotoxicidade impelida por fármacos aumenta com o acréscimo de medicamentos tomados pelos idosos. Existem múltiplos fármacos, de diferentes classes terapêuticas, com potencial indutor de nefrotoxicidade, contudo, se as respetivas precauções e prevenções não forem tomadas, a função renal será seriamente comprometida (Dhodi, Bhagat, Pathak, e Patel, 2014).

A DRC é um fator de risco para as doenças cardiovasculares, entre outras comorbilidades. Esta geralmente coexiste com outras patologias comuns em geriatria, como a hipertensão e a diabetes que, ao aumentarem, também, por si o risco cardiovascular, necessitam de ser diagnosticadas e controladas o mais rapidamente possível (NHS Kidney Care, 2010). Doentes com DRC têm um risco elevado de desenvolver reações adversas relacionadas com medicamentos e interações entre medicamentos, devido ao facto de apresentarem uma capacidade de excreção renal reduzida (Tonelli e Wanner, 2013).

Em doentes com DRC, a hipertensão está frequentemente presente, o que provoca não só a progressão da lesão renal, como também aumenta o risco de evento cardiovascular e de mortalidade (Goulding e Johns, 2015).

A nefropatia diabética é a complicação mais perigosa da diabetes e afeta 20% a 40% dos doentes com diabetes. Esta é a principal causa mundial de evolução da DRC até ao seu estado terminal, representando cerca de 50% dos doentes em terapia de reposição renal (Canadian Diabetes Association, 2013; Cecil Eboh, 2015).

A cisplatina é um antineoplásico bastante eficaz em quimioterapia, porém a sua dose é limitada pelo seu efeito nefrotóxico. Na administração de cisplatina em quimioterapia é necessário ter em consideração o seu efeito nefrotóxico, uma vez que surge em cerca de 28% a 36% dos doentes que receberam uma dose de 50 mg/m² de cisplatina (McEvoy, G. K., Miller, J., e Snow, 2013).

Os idosos correspondem a um grupo populacional bastante significativo e em constante crescimento a nível mundial (Wooten, 2012). Ao longo do envelhecimento, vão surgindo diversas alterações fisiológicas que irão influenciar a farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento no organismo, como tal, é necessário ter especial atenção aquando da prescrição (Rochon, 2015).

Estima-se que os doentes idosos consumam três vezes mais medicamentos que os doentes mais novos, especialmente no tratamento de doenças crónicas, estando, por isso, mais suscetíveis a futuros problemas relacionados com o medicamento (Ahmad et al., 2014). A polimedicação aumenta o risco de utilização de medicamentos potencialmente inapropriados pelo idoso que, em conjunto com as alterações fisiológicas, tornam esta faixa etária bastante vulnerável a eventos adversos relacionados com o medicamento (Mosca e Correia, 2012). De forma a prevenir complicações futuras, avaliar e otimizar a qualidade da prescrição ao doente, foram desenvolvidos diversos critérios que atuam como linhas orientadoras de prescrição ao idoso, como por exemplo os critérios de Beers e os critérios STOPP e START (Galán Retamal et al., 2014).

A metodologia utilizada na pesquisa de informação para a realização desta dissertação consistiu na utilização de bancos de dados bibliográficos, entre os quais o PubMed. A pesquisa foi realizada em 94 artigos datados entre 2005 e 2015.

2 – Doença Renal

2.1 – Tipos de Doença Renal

2.1.1 – Doença Renal Aguda (DRA)

A DRA consiste na deterioração abrupta da função renal, ou seja, da TFG e, caracteriza-se pela rápida diminuição do débito urinário e/ou pelo rápido aumento dos níveis de Cr-s, tal como é possível verificar na Tabela 1. Esta tem como principais características clínicas o aparecimento súbito de edema, mal estar, oligúria ou hematúria (Green, Harris, Lin, e Moylan, 2005; Kellum et al., 2012).

Tabela 1 – Definição de DRA através dos valores de Cr-s e do débito urinário (adaptado de Injury, 2008).

Creatinina sérica	$\geq 26,4\mu\text{mol/L}$	Em 48 horas
	1,5 vezes ($\geq 50\%$) o valor basal	Ocorreu nos 7 dias anteriores
Débito de urina	$<0,5 \text{ mL/kg/h}$	Durante 6 horas consecutivas

Por vezes, a DRA surge como marcador de outra doença, ou seja, indica que existe uma doença sistémica a desencadear a DRA, assim sendo são os idosos os mais suscetíveis a estas situações (Anathanam e Lewington, 2013). De forma à obtenção de um diagnóstico e tratamentos mais rápidos e, conseqüentemente, diminuir a mortalidade associada à DRA, esta classifica-se em três categorias, consoante a sua etiologia: pré-renal, renal e pós-renal (Brown, Dean, e Hickson, 2015). Tal como é possível observar-se no Anexo I, a DRA com origem pré-renal inclui, geralmente, hipotensão, isquémia, insuficiência hepática ou cardíaca; com origem renal inclui glomerulonefrites, hipertensão arterial, necrose tubular; e, por fim, a DRA com origem pós-renal engloba anomalias anatómicas, que provocam obstruções (Green, G. B., Harris, I. S., Lin, G. A., e Moylan, 2005). A DRA com origem pré-renal é geralmente a mais comum, ocorrendo entre 40 e 80% dos casos. Em seguida, a DRA com origem renal surge entre 10 a 50%

dos casos e, por fim, a DRA com origem pós-renal corresponde a fatia mais pequena, com cerca de menos de 10% de ocorrências (Walker e Whittlesea, 2012).

A DRA é classificada consoante a sua severidade, através dos resultados da avaliação do Cr-s e do débito urinário, tal como é possível observar na Figura 1 e, quando estes indicadores apontam para estadios diferentes, o estadio considerado correto deve ser o de maior severidade. É necessário classificar a DRA uma vez que, quanto maior o nível de severidade, maior o risco de necessidade de terapia de reposição renal (TRR) e de mortalidade (Kellum et al., 2012).

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥0.3 mg/dl (≥26.5 μmol/l) increase	<0.5 ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	<0.5 ml/kg/h for ≥12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥4.0 mg/dl (≥353.6 μmol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients <18 years, decrease in eGFR to <35 ml/min per 1.73 m ²	<0.3 ml/kg/h for ≥24 hours OR Anuria for ≥12 hours

Figura 1 – Estadios da DRA através da Cr-s e do débito urinário (adaptado de Kellum et al., 2012).

Quanto mais rápido for o processo de identificação da DRA, mais rapidamente serão aplicadas as mais corretas medidas de intervenção (Sawhney et al., 2015). Idade superior a 75 anos, existência prévia de DRC, patologia hepática, diabetes *mellitus*, medicamentos nefrotóxicos, entre outros, que constituem alguns dos fatores de risco, que tornam o doente mais suscetível a desenvolver esta patologia (Lewington e Kanagasundaram, 2011).

Doentes que tenham sofrido de DRA têm um risco mais elevado de progredirem para um estadio avançado de DRC e, como tal, devem ser acompanhados por nefrologistas, que desenvolvam medidas de proteção renal. Quanto mais elevado for o grau de severidade, maior será o risco de progressão para DRC, ou seja, a necessidade de TRR aumenta o risco de evolução para DRC (Chawla et al., 2011).

2.1.2 – Doença Renal Crônica (DRC)

A DRC define-se por uma lesão renal detetada através da urina, exames histológicos e de imagem e/ou quando existe a prevalência, durante 3 meses ou mais, de uma TFG reduzida, inferior ao limiar definido de 60 ml/min/1.73m² (Temimovic, Rasic, e Muslimovic, 2015). A TFG é o indicador de excelência da função renal, como tal, consoante o valor de TFG estimado, é possível classificar a DRC em cinco estadios distintos, sendo que o primeiro estadio corresponde a uma função renal normal e o último estadio à doença renal no estado terminal, tal como é possível verificar-se na Tabela 2.

Tabela 2 – Estadios de Função Renal consoante a TFG estimada (adaptado de Eppenga et al., 2015).

Grupo	Descrição	TFG (ml/min/1.73 m²)
1	Função renal normal	>80
2	Insuficiência renal ligeira	50-80
3	Insuficiência renal moderada	30-50
4	Insuficiência renal severa	<30
5	Doença renal em estado terminal	Requer diálise

A deteção de DRC é, geralmente, conseguida em fases mais avançadas, durante exames de rotina ou acompanhamento de doença cardiovascular e, não numa fase inicial como seria pretendido, uma vez que, na maioria dos casos, a doença é assintomática em estadios iniciais. Segundo o Portal da Diálise, após o declínio da função renal para metade podem surgir alguns sintomas, como o aumento da necessidade de urinar, menor produção de urina, falta de ar, hipertensão, edema dos membros, falta de apetite, náuseas, vômitos, fadiga, entre outros (Portal da Diálise, n.d.). A identificação precoce é uma mais-valia, uma vez que, pode-se reduzir em 50% o risco de doença cardiovascular, atrasar a progressão da doença, diminuir a necessidade de hospitalizações e prolongar a vida do doente sem custos adicionais, isto é, sem a necessidade de terapias de reposição renal. Quanto mais cedo a doença for detetada, mais rapidamente serão implementadas medidas preventivas de progressão e menor será o risco de comorbilidade e mortalidade (N R Robles, Felix, Lozano, e Miranda, 2015; Temimovic et al., 2015).

Existem abundantes fatores podem tornar o rim suscetível a lesões, como por exemplos a existência de história familiar de DRC e obesidade, enquanto que outros fatores agravam a função renal e promovem a progressão da doença para o seu estado terminal. Como tal, os fatores de risco são classificados em categorias de suscetibilidade, iniciação, progressão e estado terminal, consoante o seu nível de deterioração do rim e da sua respetiva função, tal como é possível observar-se no Anexo I. Assim, doentes com fatores de risco, como a doença cardiovascular, diabetes tipo 2, obesidade, doença renal hereditária, idade superior a 60 anos, entre outros, devem ser acompanhados e vigiados através de rastreios pelo menos uma vez por ano (Martínez-Castelao et al., 2014).

2.2 – Incidência e Epidemiologia

2.2.1 – Doença Renal Aguda (DRA)

Com o envelhecimento da população na última década, a incidência da DRA tem crescido. A ocorrência estimada de DRA é de cerca de 2147 casos por milhão de habitantes, por ano. Caso se considere o total de população americana, irá existir cerca de 600,000 novos casos de DRA sendo que, 120,000 destes novos casos irão progredir para DRC (Chawla et al., 2011). No Reino Unido existiu um significativo aumento da incidência de DRA, passando a ser de 172 por milhões de habitantes/ano para 486-630 por milhões de habitantes/ano, promovendo, conseqüentemente, o aumento da necessidade de terapias de reposição renal de 22 por milhões de habitantes para 203 por milhões de habitantes (NHS Kidney Care, 2010).

Doentes que foram sujeitos a um transplante renal são os mais susceptíveis a desenvolver DRA, uma vez que, entre os três e os seis meses após o transplante a probabilidade de aparecimento da doença é de cerca de 30% a 50%. A taxa de mortalidade em doentes com DRA pode variar entre os 45% e os 70% a nível hospitalar, havendo cerca de 1% dos doentes hospitalizados e 30% dos doentes nos cuidados intensivos que podem ser afetados (Brown et al., 2015; Hafner et al., 2015).

2.2.2 – Doença Renal Crónica (DRC)

A incidência dos estadios três a cinco da DRC varia entre o género e a idade, onde a prevalência difere entre os 65 e os 74 anos de idade. Nos homens, a ocorrência é de 17,65% e nas mulheres 27,85%, todavia, com mais de 85 anos, o sexo masculino apresenta 44,75% de supremacia e o sexo feminino 48,61%. Estes dados comprovam que o risco e a ocorrência da DRC aumentam com a idade (NHS Kidney Care, 2010). A DRC é considerada um problema de saúde pública a nível mundial associada ao aumento do risco de morbilidade e mortalidade. Afeta cerca de 10% a 16% da população adulta da Austrália, Ásia, América do Norte e Europa. A DRC é constantemente associada aos idosos, uma vez que a fase terminal da doença está em constante crescimento neste grupo populacional, tanto nos EUA como na Europa e, aumenta a uma taxa de 7% em todo o mundo (Malheiro e Santos, 2014; N R Robles et al., 2015; Temimovic et al., 2015). Sabe-se que, entre 2007 e 2010, nos EUA a prevalência de DRC era de 14% e, na Ásia, cerca de 19,1% da população que possui uma TFG inferior a 60 ml/min/1.73m², ou seja, algum estadio de DRC (T. H. Kim, Lee, Yoo, Han, e Choi, 2015). Segundo a Sociedade de Nefrologia Espanhola estima-se que, em Espanha, cerca de 9,24% da população adulta sofra de DRC, com 6,83% entre a fase três e cinco da doença (Martínez-Castelao et al., 2014). O Reino Unido tem uma incidência de 1:1000 de doentes com DRC e uma incidência de 1:100 de ESRD tratada, tendo sido o país europeu com mais transplantes renais efetuados em 2013, cerca de 3257 (N R Robles et al., 2015).

2.3 – Doença renal em Portugal

Em Portugal existem cerca de 800 mil pessoas que sofrem de doença renal, sendo que uma em cada dez sofre de DRC. Comparativamente com os restantes países europeus, Portugal apresenta não só uma maior taxa de incidência, como também maior taxa de prevalência de DRC em fase terminal (Coelho, Diniz, Hartz, e Dussault, 2014). Considera-se que, em Portugal, doentes com idade superior ou igual a 65 anos correspondem a cerca de 57,6% do total da população em fase terminal, ou seja, precisam de hemodiálise ou transplante renal (Malheiro e Santos, 2014).

Dados fornecidos pelo Portal da Diálise indicam que desde 1997, tanto o número de doentes em hemodiálise como em diálise peritoneal têm aumentado. Porém, pode observar-se na Figura 2 que o aumento de doentes em hemodiálise ao longo dos anos é bastante significativo comparativamente com o número de doentes em diálise peritoneal (Portal da Diálise, n.d.-b).

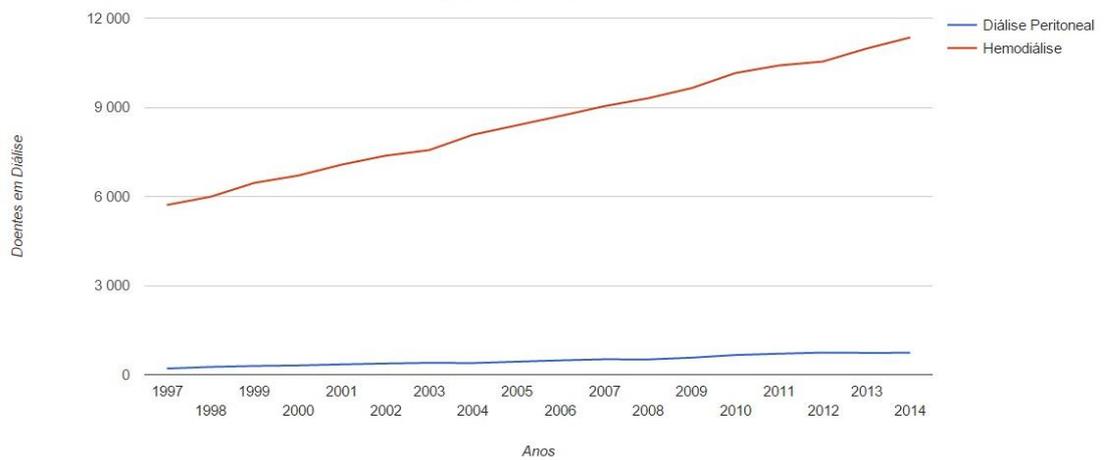


Figura 2 – Número de novos doentes em Hemodiálise e em Diálise peritoneal em Portugal, entre 1997 e 2014 (adaptado de Portal da Diálise, n.d.).

Como se pode observar na Figura 3, a hemodiálise é o tratamento substitutivo renal mais comum entre os portugueses com DRC e tem vindo a aumentar ao longo dos anos. Ainda, segundo esta Figura, em 2014 existiam 11350 doentes a fazer hemodiálise em Portugal.

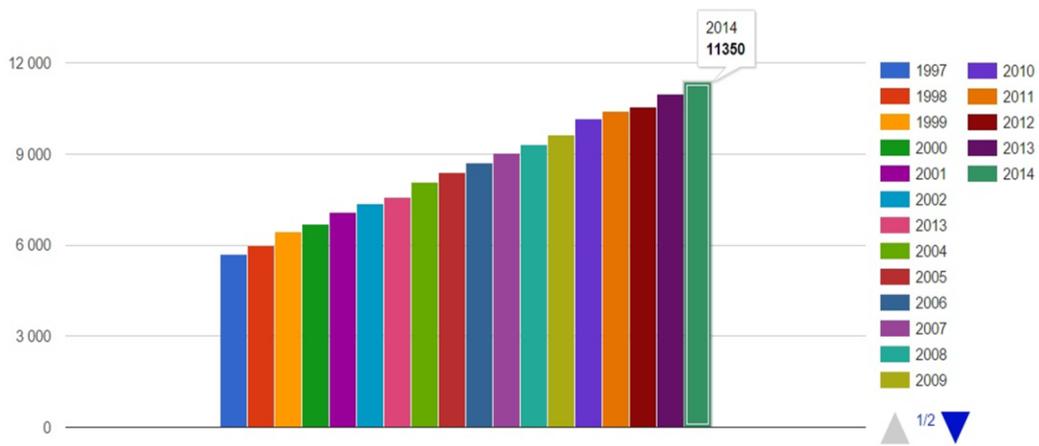


Figura 3 – Número de doentes em Hemodiálise em Portugal, entre 1997 e 2014 (adaptado de Portal da Diálise, n.d.).

Segundo a Figura 4, em 2009, foi o ano em que se registou mais transplantes renais em Portugal, com cerca de 595 casos. Desde então, o número de transplantes tem vindo a diminuir gradualmente, atingindo os 448 doentes transplantados em 2014.

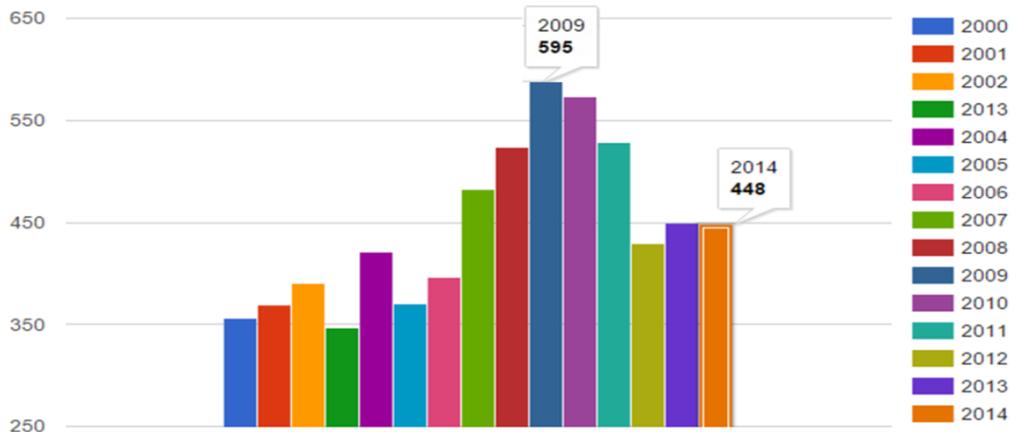


Figura 4 – Número de Transplantes renais efectuados em Portugal, entre 2000 e 2014 (adaptado de Portal da Diálise, n.d.).

2.4 – Parâmetros Bioquímicos de Diagnóstico

A DRC pode ter diversas origens, assim, de forma a um diagnóstico mais correto e completo e à obtenção de um tratamento mais adequado, é necessário apurar a causa de lesão renal. Esta pode surgir como consequência de uma doença sistêmica, como por exemplo a diabetes, que afeta o glomérulo ou por motivos inerentes ao próprio rim, como por exemplo a existência de obstrução renal ou infecção do trato urinário, que podem provocar uma patologia túbulo-intersticial, da mesma forma que está descrito no Anexo II (Journal of the International Society of Nephrology, 2013). Para avaliar a função renal dos pacientes de forma fácil e reprodutível é utilizado a ultra-sonografia (US) ou ecografia em escala de cinzentos e em Doppler. Através das imagens obtidas pela escala de cinzentos tem-se acesso a informações sobre as dimensões do rim, espessura, dilatação do parênquima. Por outro lado, o Doppler a cores, permite a medição do índice de resistência renal (IRR) e o acompanhamento de doenças do parênquima renal (Resorlu et al., 2015)

2.4.1 – Marcadores Endógenos

A medição de TFG (mTFG) pode ser feita através de marcadores exógenos, como a clearance de inulina ou Cr-EDTA, porém, por serem bastante dispendiosos, são pouco utilizados na prática clínica, sendo, então, substituídos por marcadores endógenos (Malheiro e Santos, 2014). Os marcadores endógenos, como por exemplo a Cr-s e a Cys C, são aplicados na estimativa da TFG (eTFG) através de equações ajustadas a variáveis, como a idade, sexo e raça. Contudo, a estimativa pode ser imprecisa em certos indivíduos que, por exemplo, sofram de obesidade, idade avançada ou tenham sofrido perda de massa muscular, como é o caso de amputações ou má nutrição e, nestas situações, é feita uma medição da TFG, em vez da sua estimativa (Lopez-Giacoman, 2015).

A Cr-s é um marcador de avaliação da função renal bastante utilizado, visto que a creatinina é livremente filtrada pelo glomérulo, mas não reabsorvida ou metabolizada (Lopez-Giacoman, 2015). Por vezes, a sua interpretação não é fácil, uma vez que a Cr-s é inversamente proporcional à TFG e difere entre indivíduos, consoante a idade, género e massa muscular (N R Robles et al., 2015). A Cr-s é afetada por fatores que não estão

relacionados com a TFG, fazendo com que a sua medição não seja exata, uma vez que existem variações da secreção tubular ou, no caso dos idosos, um déficit de vitamina D ou perda de massa muscular. Estes fatores provocam a diminuição da produção de creatinina e, portanto, são necessários ter em consideração aquando da aferição da função renal (Malheiro e Santos, 2014). Diversas vezes os resultados obtidos de Cr-s são falsos, na medida em que, vários idosos que obtiveram níveis normais de Cr-s apresentam, na realidade, insuficiência renal (Modig, Lannering, Ostgren, Mölsted, e Midlöv, 2011). No entanto, para a utilização de equações estimativas baseadas no Cr-s, é necessária uma função renal estável (Lopez-Giacoman, 2015). Swedko *et al* concluiu, assim como outros autores, através de um estudo que a Cr-s apenas obteve sensibilidade de 12,6% em diagnosticar DRC em doentes com idade superior ou igual a 65 anos. Tal como Branten *et al* comprovou que a hipoalbuminúria influencia a secreção de Cr-s, provocando erros na eTFG (Malheiro e Santos, 2014). Em tal caso, dado às suas limitações, a Cr-s não deve ser o único fator a ter em consideração na estimativa da TFG (Martínez-Castelao et al., 2014).

A depuração da creatinina é o método mais utilizado para a eTFG. A obtenção da clearance de creatinina (CCr) é determinada através da Cr-s e da recolha de urina durante 24 horas, entretanto, podem existir erros associados à recolha, especialmente em indivíduos com idade avançada. A clearance de creatinina como marcador apresenta variadas desvantagens, não sendo fiável, na medida em que aumenta a TFG, devido à secreção de creatinina pelos túbulos renais e pela constante limitação da Cr-s como marcador renal. Como tal, a CCr é considerada um fraco marcador para a DRC (Malheiro e Santos, 2014).

A cistatina C é uma proteína não glicolisada, produzida pelas células nucleotídicas e, é um marcador de função renal alternativo à Cr-s. Esta é livremente filtrada pelo glomérulo, com reabsorção completa e metabolização no túbulo proximal, sem a existência de secreção tubular (Malheiro e Santos, 2014). A Cys C, em relação com a Cr-s, é menos afetada por fatores demográficos, no entanto, existem variáveis que a influenciam, como a utilização de corticosteróides, doença tiróidea não controlada e a diabetes que aumentam os seus níveis. Também a idade, género, etnia, tecido adiposo e o tabagismo possuem a capacidade de influenciar a Cys C (Lopez-Giacoman, 2015; Modig et al., 2011). A Cys C, comparativamente com a Cr-s, tem-se mostrado um bom marcador de TFG, uma vez que, ao não ser influenciada pela massa muscular, mostrou

uma grande associação com a mortalidade, através da capacidade de prever eventos cardiovasculares e não cardiovasculares em idosos (Lopez-Giacoman, 2015).

2.4.2 – Taxa de Filtração Glomerular

A TFG é um dos componentes de excreção renal mais relevantes, pois trata-se do indicador mais utilizado para avaliar a função renal. Este diminui após qualquer tipo de lesão renal, enquanto os restantes componentes, apenas acompanham a sua diminuição (Journal of the International Society of Nephrology, 2013). Mais de metade dos idosos, com idade superior a 65 anos possuem uma eTFG inferior a $60 \text{ mL}/\text{min}^{-1}$ sendo que, uma baixa eTFG está associada a uma qualidade de vida deficiente (NHS Kidney Care, 2010; Bell et al., 2013). O cálculo da TFG é muito importante, uma vez que é através desta que é possível ajustar doses, evitar a nefrotoxicidade, e permitir a deteção da diminuição da função renal e o seu respetivo tratamento (Eppenga et al., 2015). Com o avanço da idade, o rim vai sofrendo alterações, a massa renal diminui e o número de nefrónios funcionais também, originando inúmeras alterações renais, levando à progressiva redução da TFG, reduzindo até 50%, por volta dos 80 anos de idade. Como é comprovado pela Figura 5, em que é possível observar-se as alterações da TFG ao longo dos anos (Kvell et al., 2011).

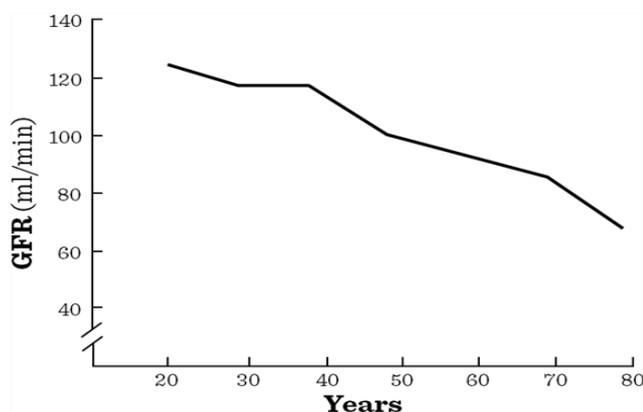


Figura 5 – Evolução da TFG ao longo dos anos (adaptado de Kvell et al., 2011).

Um indivíduo com 80 anos, que apresente uma TFG inferior a 60 mL/min/1,73m², não tem o mesmo significado clínico que um indivíduo com 25 anos. Deste modo, os instrumentos de medida e os valores obtidos devem ser apropriados à idade do indivíduo em questão. Como tal, a medição da TFG não deve ser utilizada como único método de diagnóstico da DRC em indivíduos idosos, devendo ser adicionados outros fatores de medição da função renal (Gonzalez et al., 2015).

2.4.3 – Equações Estimativas da Função Renal

De forma a estimar a taxa de filtração glomerular, foram desenvolvidas diversas equações, que incluem não só a Cr-s como também outras variáveis como a idade, género e etnia. As equações mais utilizadas são a equação de Cockcroft Gault (CG); a equação de Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD); e a equação de DRC - Colaboração Epidemiológica (DRC-EPI) (Lopez-Giacoman, 2015).

A equação de CG tem como objetivo obter a CCr, no entanto, esta não é equivalente à eTFG, devido à secreção tubular de creatinina. Esta equação não tem em consideração a área corporal do indivíduo, utilizando o peso como substituto, aumentando, desta forma, a CCr em doentes com obesidade ou com edemas (Malheiro e Santos, 2014). Modig *et al* verificou, através do estudo da função renal com diferentes valores de TFG estimados, utilizando a equação de CG e de MDRD, que a equação de CG diminui a TFG em doentes com idade avançada (Modig et al., 2011). É possível verificar-se a equação CG no Anexo III.

A equação MDRD sofreu ajustes ao longo do tempo de forma a adotar valores *standard* de creatinina. Comparativamente com a CG ou com a clearance de creatinina, a MDRD é mais exata e aplicável em idosos, uma vez que não necessita de recolha de urina nem do peso do indivíduo, apenas são necessárias quatro variáveis: Cr-s, idade, género e etnia. Esta equação consegue, então, obter a eTFG de forma mais realista que a CG (Malheiro e Santos, 2014). No entanto, esta equação também apresenta limitações, na medida em que demonstra pouca exatidão na eTFG, com valores inferiores a 60 mL/min/1,73m² levando, desta forma, a erros de diagnóstico ou à má classificação da DRC em doentes com DRC inicial ou em indivíduos saudáveis (Malheiro e Santos, 2014; Lopez-Giacoman, 2015). Outra limitação associada à fórmula MDRD consiste nas diferenças de resultados entre laboratórios, devido à calibração do ensaio Cr-s,

originando valores de TFG superiores à realidade (Malheiro e Santos, 2014). A utilização da equação de MDRD é desaconselhada em indivíduos com concentrações de creatinina instáveis, como por exemplo doentes hospitalizados com insuficiência renal aguda (Modig et al., 2011). É possível verificar a equação MDRD no Anexo IV.

Ao utilizar valores *standard* de creatinina, a equação DRC-EPI apresenta uma maior exatidão, uma maior capacidade de previsão da TFG, especialmente em valores entre os 60 e os 90 ml/min/1,73m², prevê o risco de desenvolvimento para ESRD e mortalidade cardiovascular (Martínez-Castelao et al., 2014). A fórmula DRC-EPI, que se encontra no Anexo IV, é distinta para indivíduos de raça caucasiana e raça negra. A estimativa da TFG através da DRC-EPI pode ser obtida, utilizando tanto o Cr-s como a Cys C (Szopa et al., 2015). Através do estudo comparativo entre as duas hipóteses de utilização da equação, Inker *et al* concluiu que a equação mais precisa e exata para estimar a TFG é aquela que utiliza a Cys C e a Cr-s, em simultâneo, e, é aplicável inclusive em situações em que a creatinina é menos exata, como em indivíduos com um índice de massa corporal inferior a 20 (Inker et al., 2012).

Tanto a fórmula MDRD como a DRC-EPI não se adequam em casos de obesidade, má nutrição, distúrbios da massa muscular, amputações, gravidez, doentes com idade inferior a dezoito anos, patologias hepáticas e em doentes com insuficiência renal aguda e, como tal, é então necessário calcular a clearance renal através da recolha de urina durante 24 horas (Martínez-Castelao et al., 2014).

2.4.4 – Albuminúria

A albuminúria é caracterizada pela excreção de albumina pela urina, visto que a taxa de excreção de albumina (TEA) pode ser calculada através da recolha de urina durante 24 horas, permitindo avaliar a lesão renal e, estando, também, incluída na classificação da DRC (Lopez-Giacoman, 2015). A presença de albumina na urina indica que existe lesão renal ou que existe uma lesão sistémica, em que o rim está a ser comprometido. Posto isto, é importante denotar que a albuminúria não é somente um marcador de DRC, estando em muito ligado ao risco cardiovascular (Martínez-Castelao et al., 2014). Segundo KDIGO 2012, a definição de DRC não passa somente pela avaliação da TFG, a conjugação da avaliação da albuminúria com a eTFG permite a obtenção de um prognóstico mais correto sobre a doença. Como se pode observar através da Figura 3, segundo a KDIGO 2012, conforme o resultado da avaliação da

eTFG com a albuminúria, é possível classificar o risco de DRC em baixo risco, risco moderado, risco elevado e risco muito elevado, obtendo um prognóstico mais completo da doença.

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Figura 6 – Prognóstico da DRC através da avaliação da albuminúria e eTFG (adaptado de Journal of the International Society of Nephrology, 2013).

2.5 – Medidas preventivas e de Tratamento

A prática de atividade física em doentes com DRC, especialmente doentes em diálise, em muito pode influenciar de forma positiva os resultados do tratamento, contribuindo para uma melhoria da inflamação sistémica (Machowska et al., 2015). Também, a adequação da alimentação influencia a DRC, incluindo doentes a receber hemodiálise, uma vez que a má nutrição destes doentes relaciona-se em muito com morbilidade e mortalidade (Edalat-nejad, Zamani, Qlich-khani, e Salehi, 2015). A título de exemplo, a resposta inflamatória em doentes em diálise pode ser atenuada ou acentuada, consoante a insuficiente ou excessiva ingestão de gorduras saturadas ou polinsaturadas. Exemplo disto é o ómega-3, presente no peixe que reduz a resposta inflamatória e diminui a mortalidade. Por outro lado, uma alimentação rica em frutose,

pode contribuir para outros problemas como a hipertensão, obesidade, concentração elevada de ácido úrico e, pode desencadear o desenvolvimento de DRC (Machowska et al., 2015).

Por vezes, quando são atingidos níveis mais avançados da DRC, torna-se impossível controlar as diversas alterações metabólicas com habituais terapêuticas e, por isso, é necessário intervir, através de terapias de reposição renal (TRR). Tanto na Europa, como nos Estados Unidos, em que a população com mais de 65 anos com ESRD está em constante crescimento e são os que mais necessitam de terapia de reposição renal (Morales et al., 2015).

2.5.1 – Hemodiálise

A hemodiálise permite a remoção das toxinas e o excesso de água do organismo, através da depuração, por uma membrana artificial, o dialisador, que vai atuar como substituto do rim ao filtrar o sangue. Estima-se que o tempo necessário para a remoção de toxinas será de 12 horas por semana, sendo este o tempo médio necessário de hemodiálise por doente, não obstante, podem surgir alterações (Portal da Diálise, 2012). O tempo de diálise geralmente varia com o tamanho do doente, uma vez que quanto maior este for, maior será a quantidade total de água corporal. Mahnaz *et al* concluiu que a idade avançada, níveis elevados de ferritina e a má nutrição em doentes em hemodiálise constituem os três maiores fatores de risco de mortalidade precoce (Edalatnejad et al., 2015). Kanda *et al* considera que, além da idade avançada, outros fatores de risco de mortalidade em doentes em hemodiálise são os níveis de albumina sérica, de fósforo e o acesso vascular considerando, também, a combinação de um baixo índice de massa muscular com níveis baixos de albumina e creatinina, pois, igualmente, apresentam risco de mortalidade elevada (Kanda, Bieber, Pisoni, Robinson, e Fuller, 2015).

2.5.2 – Transplante

Segundo a *Renal Association Guidelines*, o transplante renal é considerado a terapia de reposição renal de eleição para doentes com DRC no estadio 5 e que sejam capazes de suportar a cirurgia e imunossuppressores (NHS Kidney Care, 2010). O

transplante renal melhora a expectativa e qualidade de vida dos doentes com ESRD. Esta é uma alternativa bastante vantajosa para o doente geriátrico, pois, à priori, não só oferece uma melhor qualidade de vida, como não exige a colocação de cateter peritoneal. Esta vantagem reduz os custos da diálise, oferece uma maior perspectiva de sobrevivência em relação ao tratamento dialítico diminuindo, desta forma, a mortalidade (Morales et al., 2015). Uma das complicações mais comuns após o transplante renal é o atraso do funcionamento do órgão transplantado, sendo necessário recorrer a diálise durante a primeira semana (Malyszko, Lukaszyk, Glowinska, e Durlík, 2015).

3 – Toxicidade Renal Induzida por Fármacos

3.1 – Definição, Incidência e Factores de Risco

O rim é o principal alvo de toxicidade induzida por medicamentos, uma vez que, por ser o principal órgão excretor do organismo e receber cerca de 25% do débito cardíaco, sofre maior exposição a metais pesados, toxinas fúngicas, químicos e numerosos fármacos (Tiong et al., 2014). Um fármaco nefrotóxico é definido por um agente terapêutico que detém da capacidade de danificar a função renal, como resultado de toxicidade direta ou por comprometer a perfusão renal (Bicalho, Soares, Botoni, Reis, e Martins, 2015). Nem todos os casos de nefrotoxicidade são induzidos por fármacos, cerca de 20% correspondem à toxicidade proveniente da terapêutica, contudo, com o aumento do número de idosos a nível mundial e, conseqüentemente, da medicação a incidência da nefrotoxicidade aumenta para 66% (S. Y. Kim e Moon, 2012).

A nefrotoxicidade induzida por fármacos é difícil de prever em fases iniciais do desenvolvimento do fármaco, sendo, então, detetada apenas em fases mais avançadas, levando ao aumento considerável dos custos para a indústria farmacêutica (Tiong et al., 2014).

A utilização frequente de fármacos nefrotóxicos leva, geralmente, ao desenvolvimento de DRA em cerca de 60% dos casos. Ao passo que, em doentes hospitalizados com idades superiores a 60 anos, a DRA tem uma incidência de cerca de 1% sobre o total destes doentes devido à nefrotoxicidade induzida por fármacos (Davies, 2015; Shahrbafe e Assadi, 2015). Num panorama geral, a nefrotoxicidade é responsável por 19% a 25% de todas as falhas renais (Huang et al., 2015).

Condições como uma TFG inferior a 60 mL/min/1,73 m², síndrome nefrótica, idade superior ou igual a 65 anos, cirrose, insuficiência cardíaca, septicémia, diabetes ou exposição prévia a agentes de contraste radioactivos, tornam o doente mais suscetível a desenvolver toxicidade renal induzida (Dhodi et al., 2014; Shahrbafe e Assadi, 2015). A idade avançada é um fator de risco bastante importante, uma vez que, perante uma função renal diminuída, a margem de segurança dos medicamentos administrados diminui consideravelmente (Davies, 2015).

Mediante os fatores de risco e o potencial nefrotóxico, devem ser desenvolvidas estratégias preventivas, de forma a obter-se uma prescrição mais segura. Como tal, a

função renal deve ser determinada através da equação MDRD e a dose de medicamento a administrar deve ser ajustada através da equação Cockcroft-Gault (Dhodi et al., 2014).

Antes de iniciar a terapêutica, os fatores de risco devem ser corrigidos e uma adequada hidratação deve ser assegurada, não só antes do início da terapêutica, como também durante a mesma (Dhodi et al., 2014). A administração deve ser feita com a menor dose efetiva de fármaco e, durante o menor tempo, existindo uma contínua monitorização da função renal ao longo de todo o tratamento (Shahrbaf e Assadi, 2015). As combinações potencialmente nefrotóxicas devem ser evitadas e ao menor sinal de toxicidade a terapêutica deve ser descontinuada. Sempre que possível, medicamentos com potencial nefrotóxico devem ser evitados e substituídos por outros menos prejudiciais para a saúde (Dhodi et al., 2014; Shahrbaf e Assadi, 2015).

3.2 – Medicamentos Nefrotóxicos e o seu Mecanismo

Doentes com existência prévia de insuficiência renal são mais suscetíveis à nefrotoxicidade que um fármaco possa induzir, como tal, é necessário uma avaliação da TFG antes da prescrição de fármacos, que comprometam a função renal ou sejam nefrotóxicos (Bell et al., 2013).

Existem variados fármacos que podem induzir toxicidade renal, no entanto, de uma forma geral, possuem poucos mecanismos distintos de lesão. A suscetibilidade do rim a medicamentos nefrotóxicos está focada maioritariamente em três zonas: nas células epiteliais glomerulares, nas células do túbulo proximal do nefrónio e no interstício renal (Davies, 2015).

Os principais mecanismos fisiopatológicos de toxicidade renal incluem alterações da hemodinâmica intraglomerular, toxicidade das células tubulares, inflamação, rabdomiólise, microangiopatia trombótica e nefropatia por cristais (S. Y. Kim e Moon, 2012). As alterações hemodinâmicas glomerulares consistem em alterações da TFG e do débito urinário.

A nefrotoxicidade do glomérulo pode ser induzida por inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos recetores da angiotensina II, anti-inflamatórios não esteróides, ciclosporina e tacrolimus (Campos, 2013).

Inibidores da calcineurina, como a ciclosporina e o tacrolimus, estão na base da terapêutica imunossupressora há muitos anos, no entanto, e devido ao seu efeito em

vasos renais maiores provocam isquemia localizada detendo, como tal, de potencial nefrotóxico. A diminuição da dose diminui a incidência de nefrotoxicidade aguda e crônica, no entanto, aumenta o risco de rejeição do transplante (Tiong et al., 2014).

A crescente facilidade em adquirir anti-inflamatórios não esteróides (AINES) oferece a estes fármacos uma incidência de falha renal aguda três vezes superior, quando comparada a outras classes (Bell et al., 2013). Este grupo terapêutico atua através da inibição da ciclooxygenase e, conseqüentemente da inibição da síntese de prostaglandinas, impedindo a regulação do diâmetro dos vasos que mantêm a perfusão renal com a pressão correta (Davies, 2015). A sua nefrotoxicidade manifesta-se por hipocalcemia, febre, proteinúria, hipertensão, retenção de água e sódio e, em doentes com DRC, os AINES podem desencadear a vasodilatação dos vasos, fazendo com que a pressão sanguínea no glomérulo seja inferior à necessária, provocando falha renal aguda (Davies, 2015; Dhodi et al., 2014).

As células epiteliais do túbulo proximal renal (PTC) são habitualmente as mais afetadas pelos efeitos tóxicos de um fármaco, devido à sua função na concentração da filtração glomerular e no transporte e metabolismo de fármacos (Tiong et al., 2014). A toxicidade das células tubulares surge devido a lesões mitocondriais, alterações no sistema de transporte tubular e pelo aumento do *stress* oxidativo, provocado por radicais livres, promovendo a apoptose celular. Fármacos como os aminoglicosídeos, antifúngicos, como a anfotericina B, anti-retrovirais, como o adefovir e tenofovir e, antineoplásicos, como a cisplatina e o foscarnet provocam toxicidade a nível tubular (S. Y. Kim e Moon, 2012; Davies, 2015).

Os aminoglicosídeos (AMG) constituem o grupo terapêutico cujo principal efeito adverso é a nefrotoxicidade, exibindo uma taxa de DRA entre os 10% e os 20%, já que o risco do seu desenvolvimento aumenta cerca de 50% quando administrado durante 14 ou mais dias (Dhodi et al., 2014; Tiong et al., 2014). A sua toxicidade inicia-se pela lesão da membrana dos lisossomas e, em seguida a membrana dos restantes organelos e, manifesta-se através de necrose tubular aguda, proteinúria, glicosúria, hipocalcemia, hipocaliemia e hipomagnesemia (Dhodi et al., 2014; Davies, 2015). O potencial nefrotóxico dentro do grupo dos aminoglicosídeos é diferente de fármaco para fármaco expressando-se, do de maior toxicidade para o menor, da seguinte forma: neomicina > gentamicina > tobramicina > netilmicina > amicacina > estreptomicina (Dhodi et al., 2014).

Um dos mecanismos de lesão renal induzida por fármacos manifesta-se através do sistema inflamatório, provocando a inflamação do glomérulo, do túbulo proximal e à volta da matriz celular, alterando o normal funcionamento do rim e, provocando, consecutivamente, glomerulonefrites, nefrite intersticial aguda e crónica (S. Y. Kim e Moon, 2012). A nefrite intersticial aguda manifesta-se rapidamente, cerca de duas semanas após o início da terapêutica com fármacos tóxicos, como os AINES; antibióticos, como a rifampicina, ciprofloxacina, vancomicina e sulfonamidas; alguns diuréticos tiazídicos e a furosemida; o alopurinol e a fenitoína (Campos, 2013; Davies, 2015). Toma-se como exemplo, a incidência de DRA após a toma de vancomicina entre 4 a 17 dias é de cerca de 5% a 7%, sendo a condição reversível, na maioria dos casos, através de diálise (Tiong et al., 2014). Por outro lado, a nefrite intersticial crónica apenas é detetada quando a função renal está significativamente diminuída e, ocorre frequentemente, devido à utilização prolongada de inibidores da calcineurina, como a ciclosporina ou o tacrolimus, lítio, alguns antineoplásicos e analgésicos (S. Y. Kim e Moon, 2012).

Também a presença de cristais na urina é indicativo de nefrotoxicidade. A sua formação depende da acidez da urina e da concentração de fármacos nefrotóxicos, como o aciclovir, indinavir, ampicilina, sulfonamidas, triamtereno, metotrexato e a ciprofloxacina. No entanto, a nefropatia por cristais, também, pode surgir do tratamento com quimioterapia, devido ao ácido úrico e à deposição de cristais de cálcio e fosfato (S. Y. Kim e Moon, 2012; Campos, 2013; Shahrbafe e Assadi, 2015).

A rabdomiólise consiste na perda de células musculares, devido a lesão no tecido muscular, sendo estas posteriormente libertadas na corrente sanguínea (S. Y. Kim e Moon, 2012). Mais de 50% dos doentes com rabdomiólise desenvolvem DRA devido a toxicidade induzida por estatinas (Campos, 2013).

Por fim, a microangiopatia trombótica surge devido à toxicidade implícita em fármacos que irão induzir lesões no rim, devido a toxicidade direta do epitélio celular ou devido a inflamação (S. Y. Kim e Moon, 2012). Fármacos como o clopidogrel, ticlopidina, ciclosporina e mitomicina-C mostram-se responsáveis pela microangiopatia trombótica (Campos, 2013).

Na Tabela 3 estão representados todos os fármacos indutores de toxicidade, agrupados consoante a respetiva lesão fisiopatológica provocada.

Tabela 3 – Fármacos que induzem nefrotoxicidade e o seu respetivo mecanismo de ação (adaptado de Dhodi et al., 2014).

Nefrite Intersticial Aguda	
Alopurinol	Beta Lactâmicos
Haloperidol	Quinolonas
Fenitoína	Sulfonamidas
Quinina	Indinavir
Ranitidina	Omeprazol
Fenitoína	Pantoprazol
Anti-Inflamatórios Não Esteróides	Rifampicina
Vancomicina	Aciclovir
	Tiazídicos
Nefrite Intersticial Crónica	
Anti-Inflamatórios Não Esteróides	Ciclosporina
Cisplatina	Lítio
Alteração da Hemodinâmica Intraglomerular	
Anti-inflamatórios Não Esteróides	ACE I
Ciclosporina	ARBs
Tacrolimus	
Toxicidade das Células Tubulares	
Aminoglicosídeos	Pentamidina
Amfotericina B	Adefovir
Foscarnet	Cisplatina
Nefropatia por Cristais	
Aciclovir	Sulfonamidas
Foscarnet	Ganciclovir
Quinolonas	Indinavir
Metotrexato	Triamtereno
Rabdomiólise	
Estatinas	Amitriplina
Lítio	Doxepina
Haloperidol	Fluoxetina
Benzodiazepinas	Difenidramina
Cocaína	Metadona
Metanfetaminas	Heroína
Cetamina	
Glomerulonefrite	
Anti-inflamatórios Não Esteróides	Lítio
Interferão- α	

Microangiopatia Trombótica

Ciclosporina	Clopidogrel
Mitomomicina-C	Ticlopidina
Quinina	

Não são apenas os fármacos, à partida, considerados nefrotóxicos os únicos capazes de induzir toxicidade renal. Também os fármacos ou metabolitos excretados por via renal correm o risco de se acumularem em caso de diminuição da função de eliminação do rim, existindo a acumulação da sua concentração no organismo promovendo, conseqüentemente, o risco de desenvolvimento de efeitos adversos ou toxicidade. Analogamente, pode suceder-se em medicamentos, como o alopurinol, metformina, digoxina, entre outros denominados na Tabela 4, sendo, por isso, necessário um ajuste posológico (Bell et al., 2013).

Tabela 4 – Medicamentos que acumulam no rim e necessitam de monitorização renal (adaptado de Bell et al., 2013).

Analgésicos	Genitourinário	Anticoagulantes	Endócrino
Codeína	Solifenacina	Dabigratano	Glibenclamida
Hidromorfona	Sildenafil	Enoxaparina	Glimepirida
Morfina	Tadalafil	Rivaroxabano	Inibidores da DPP-4
	Tolterrodina		Metformina
Tramadol	Vardenafil		
Neurológico	Psicotrópicos	Cardiovascular	Gastrointestinal
Baclofeno	Acamprosato	ACE	Antagonistas H2
Gabapentina	Amisulprida	ARB	
Galantamina	Benzodiazepinas	Atenolol	Musculo-Esquelético
Levetiracetam	Bupropiom	Bisoprolol	Alopurinol
Memantina		Digoxina	Bifosfonatos
	Duloxetina	Fenofibrato	Colchichina
Pramipexol	Lítio		Ranelato de estrôncio
Pregabalina	Paliperidona		Teriparatida
Topiramato	Raboxetina		
Vareniclina	Venlafaxina		

Por fim, os agentes de contraste radioativos são bastante utilizados em angiografia coronária, visto serem responsáveis pela indução de DRA em cerca de 11%-12% de todos os casos com risco acrescido indivíduos diabéticos com DRC. Este causa toxicidade direta nas células tubulares, provocando isquemia localizada (Shahrbaf e Assadi, 2015; Tiong et al., 2014). A nefropatia induzida por contraste é uma das causas mais comuns em meio hospitalar e surge cerca de 72 horas após a utilização do contraste iodado (Anathanam e Lewington, 2013).

3.3 – Biomarcadores de Nefrotoxicidade

A nefrotoxicidade pode ser detetada através de testes da avaliação sérica de creatinina, da avaliação da taxa de filtração glomerular, da clearance de creatinina e através da avaliação dos níveis de ureia, porém, esta avaliação apenas é possível em estados mais avançados, quando a função renal está bastante diminuída como tal, são necessários métodos de diagnóstico mais precoces (S. Y. Kim e Moon, 2012). Ao longo dos anos, vários estudos têm sido desenvolvidos na identificação de biomarcadores *in vivo* a fim de identificar e monitorizar a lesão renal em fases iniciais (Huang et al., 2015). As proteínas KIM-1 e NGAL têm sido alvo de destaque na identificação precoce de lesão renal.

A *kidney injury molecule-1* (KIM-1) é uma proteína tubular transmembranar apenas detetável quando existe lesão renal. Um estudo desenvolvido em animais obteve níveis de KIM-1 bastante elevados 24 horas após a administração de cisplatina, enquanto a Cr-s apenas atingiu o seu pico após três dias. Tais resultados evidenciam que a KIM-1 é um biomarcador sensível à lesão renal induzida por fármacos (Gobe et al., 2015). Os níveis de mRNA e de proteínas da KIM-1 são altamente expressas em caso de lesão tubular proximal, podendo este ser um indicador de progressão de DRA para DRC, uma vez que os seus níveis permanecem constantemente elevados durante o processo (Gobe et al., 2015; S. Y. Kim e Moon, 2012). Como este é detetável na urina, a KIM-1 é, então, considerada um biomarcador humano de lesão renal não invasivo e pode, futuramente, facilitar a seleção de fármacos nefrotóxicos, sendo, por isso, utilizado segundo a FDA e a EMEA, durante o desenvolvimento de fármacos (Gobe et al., 2015; Huang et al., 2015; S. Y. Kim e Moon, 2012).

A neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) é uma proteína sintetizada durante a maturação dos granulócitos e é libertada pelas células epiteliais tubulares aquando de uma lesão renal (S. Y. Kim e Moon, 2012). Como a sua expressão aumenta nas células do túbulo proximal, devido à nefrotoxicidade induzida por fármacos ou à isquémia e, como a sua concentração sérica e urinária é facilmente detetável, este é considerado um bom biomarcador de diagnóstico precoce de doença renal (S. Y. Kim e Moon, 2012; Gobe et al., 2015). Comparativamente com a Cr-s, a avaliação da concentração urinária de NGAL melhora o diagnóstico de DRA induzida pela exposição a cisplatina, alguns antibióticos e a agentes de contraste (Gobe et al., 2015).

4 – Doença Renal e as Outras Doenças Geriátricas

4.1 – Nota Introdutória

Com o avançar da idade e com as alterações fisiológicas que a ela estão associadas existe o aumento de doenças crónicas e, conseqüentemente, o aumento da medicação crónica. Naughton *et al.*, concluiu que na população irlandesa, com idade superior ou igual a 70 anos, existe a prevalência de cerca de 86% de pelo menos uma patologia crónica, duas doenças crónicas em cerca de 27% e com três patologias cerca de 19% (Stegemann *et al.*, 2010). A DRC é, frequentemente, desencadeada pela presença de outras comorbidades, como a hipertensão e a diabetes *mellitus*, pois podem acelerar a diminuição da função renal com o avançar da idade (T. H. Kim *et al.*, 2015).

4.2 – Doença Renal e a Hipertensão

Cerca de sete milhões de pessoas morrem por ano com pressão arterial elevada (HTA) e a prevalência desta patologia aumenta com a idade (R Robles, N., e F Macias, 2014). A hipertensão define-se por uma pressão arterial sistólica (PAS) superior ou igual a 140 mmHg ou por uma pressão arterial diastólica (PAD) superior ou igual a 90 mmHg (Aronow, 2015). Existe uma relação estreita entre a DRC e ESRD com a hipertensão e as doenças cardiovasculares, já que estas se comportam igualmente como causa e consequência, tal como é comprovado pelo fato de que a hipertensão é um fator de risco major de doenças cardiovasculares, especialmente nos idosos. Isto é confirmado por Vaes *et al* que, através, do seu estudo a associação entre a pressão arterial (PA) e a função renal, mostrando que uma PAS de base elevada é um indicador de previsão da diminuição da função renal (Vaes *et al.*, 2015). Esta é, geralmente, assintomática e necessita de controlo, uma vez que a existência de uma pressão sanguínea elevada pode danificar os vasos sanguíneos renais, promovendo o desenvolvimento de complicações como doenças cardiovasculares ou falha renal (Wang *et al.*, 2015). O diagnóstico de HTA em idosos deve basear-se no mínimo em três medições da PA, em pelo menos duas consultas diferentes, de forma a ter em consideração fatores externos que possam afetar a PA (R Robles, N., e F Macias, 2014).

A American College of Cardiology Foundation (ACCF) recomenda para os idosos com idade inferior a 80 anos uma PAS inferior a 140 mmHg e, para idosos com

idade superior ou igual a 80 anos uma PAS entre 140 e 145 mmHg, se tolerada pelo idoso (Aronow, 2015). Por outro lado, a *Kaiser Permanente National Guideline* profere que doentes com idade superior ou igual a 60 anos apenas devem iniciar terapêutica quando atingem uma PAS superior ou igual a 150 mmHg ou PAD superior ou igual a 90 mmHg, mostrando que não existe um consenso sobre os valores de referência. Ainda, segundo a *Kaiser Permanent National Guideline*, perante indivíduos com diabetes *mellitus* ou com DRC que possuam uma PAS superior ou igual a 140 mmHg ou uma PAD superior ou igual a 90 mmHg, deve-se iniciar a terapêutica farmacológica de forma a reduzir os valores de PAS e de PAD (Handler, 2015).

Os antihipertensores são utilizados para o controlo da hipertensão e, num estudo realizado pelo *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) reduziram os eventos cardiovasculares major em cerca de 32% e, logicamente, a mortalidade em 13% (Aronow, 2014). Existem variados antihipertensores, como tal, a escolha do mais adequado, especialmente nos idosos, deve ser selecionado através da formação de um plano individualizado, em que a escolha do medicamento mais adequado recai na avaliação de diferentes fatores como a eficácia, fragilidade do doente, custos, albuminúria e presença ou não de outras patologias (Aronow, 2015; Handler, 2015). Nos idosos, o tratamento da hipertensão deve ser iniciado com diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs) (Aronow, 2015). Um estudo realizado pelo *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) em que foi administrado a um grupo de doentes benazeplil associado com amlodipina e, noutro grupo benazeplil associado com hidroclorotiazida, concluíram que a utilização de benazeplil associado à amlodipina como terapêutica inicial promove uma maior redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular que a conjugação benazeplil com hidroclorotiazida, promovendo uma progressão mais lenta de DRC (Nicolás R. Robles e Hernandez-Gallego, 2012).

Em doentes com DRC, vários medicamentos necessitam de ajustes posológicos ou não podem de todo ser administrados em idosos (Vaes et al., 2015). Posto isto, também diversos anti-hipertensores necessitam de ser ajustados à TFG obtida, especialmente, os que são eliminados por via renal. Na Tabela 5 é possível observar-se vários grupos de anti-hipertensores com os respectivos medicamentos que necessitam de alterações na posologia.

Tabela 5 – Ajustes de intervalo posológico ou dose normal de medicamentos anti-hipertensores em Insuficiência Renal (adaptado de Green, G. B., Harris, I. S., Lin, G. A., e Moylan, 2005).

Medicamento	Via de Excreção	> 50 mL/min (TFG)	10-50 mL/min (TFG)	< 10 mL/min (TFG)	Dose suplementar após diálise
Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II					
Candesartan	GI	-	50% D	50% D	-
Diuréticos					
Acetazolamida	R	6h	12h	A	-
Espironolactona	R	6-12h	12-24h	A	-
Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina					
Benazepril	H, R	-	75% D	50% D	-
Captopril	R, H	-	-	50% D	HD
Enalapril	R	-	75% D	50% D	HD
Lisinopril	R	-	50% D	25% D	HD
Moexipril	R, H	-	50% D	50% D	-
Perindopril	R, H	-	50% D	25% D	HD
Quinapril	H, R	-	75% D	50% D	-
Ramipril	R, H	-	50% D	50% D	HD
Trandolapril	R, H	-	50% D	A	-
Outros Anti-hipertensivos					
Hidralazina	H	8h	8h	8-16h	-
Metildopa	R, H	8h	8-12h	12-24h	HD, DP

GI, gastrointestinal; %D, percentagem da dose normal; R, renal; h, intervalo posológico ajustado em horas; H, hepática; HD, hemodiálise; A, abster-se de usar; DP, diálise peritoneal.

Em específico para doentes com DRC, devem ser prescritos IECAs ou ARAs, possuindo ou não diabetes *mellitus*, tendo em consideração que, geralmente, estes necessitam de terapia anti-hipertensiva combinada de forma a atingir a PA recomendada (Nicolás R. Robles e Hernandez-Gallego, 2012; Aronow, 2015).

4.3 – Doença Renal e Diabetes

A diabetes *mellitus* é uma doença crónica caracterizada por um distúrbio metabólico definido por uma má secreção de insulina e/ou por uma ação defeituosa da insulina (Canadian Diabetes Association, 2013). Esta é a principal causa de DRC, dado

que a sua prevalência irá continuar a aumentar a nível mundial devido ao aumento de indivíduos que padecem desta patologia (American Journal of Kidney Diseases, 2012). No Reino Unido estima-se que a diabetes provocou o desenvolvimento do estado terminal de falha renal (ESRF) em cerca de um terço da população com esta patologia sendo que, também, nos Estados Unidos da América a diabetes representa o maior motivo para o desenvolvimento de falha renal (Cecil Eboh, 2015; Cooper et al., 2015). Segundo o Relatório Anual de Desenvolvimento Nacional da Diabetes, em 2012 a ocorrência da diabetes recai maioritariamente, cerca de 27%, sob a população com uma faixa etária entre os 60 e os 79 anos. A prevalência da diabetes em indivíduos com DRC tem crescido gradualmente na medida em que cresceu de 27,2% para 27,5% entre os anos de 2011 e 2012 (Correira et al., 2013).

A nefropatia diabética manifesta-se por hiperfiltração, presença de hipertrofia glomerular, inflamação dos glomérulos e das regiões túbulo-intersticiais e, redução do número de células por apoptose (Pena et al., 2015). Esta afeta cerca de 30% dos doentes com diabetes tipo 1 (T1D) e 20% dos doentes com diabetes tipo 2 (T2D), de maneira que, neste último, é comum surgirem complicações além da nefropatia, como a retinopatia e neuropatia que apresentam uma significativa importância na morbilidade e mortalidade (Cecil Eboh, 2015; Cooper et al., 2015). O mau controlo da glicémia, hipertensão, sexo masculino, obesidade, tabagismo e longo período com presença de diabetes constituem fatores de risco elevado para o desenvolvimento de nefropatia. A perda de função renal durante as fases iniciais de nefropatia diabética é lenta, na medida em que a TFG diminui entre 1 e 2 mL/min/1,73m² por ano, o que é semelhante à restante população, por outro lado, em fases mais avançadas a taxa de diminuição da função renal pode acelerar entre 5 a 10 mL/min/1,73m² por ano, promovendo a deteção da patologia, apenas em estádios mais avançados (Canadian Diabetes Association, 2013).

A identificação de DRC em doentes diabéticos passa pela análise da proteinúria, ou seja, pela avaliação da excreção urinária de albumina e da avaliação da função renal através de uma estimativa da TFG (Canadian Diabetes Association, 2013). A presença de albuminúria, entre 30 e 299 mg durante 24 horas, é considerado a primeira fase de nefropatia diabética em doentes diabéticos tipo 1, sendo que estes valores de albuminúria também atuam como um indicador de desenvolvimento de nefropatia em diabéticos com tipo 2. Cerca de 30% a 40% dos doentes com uma albuminúria entre 30 e 299 mg durante 24 horas, não evoluem para níveis mais elevados durante os seguintes

5 a 10 anos, porém, a evolução para uma albuminúria de 300 mg durante 24 horas, é provável que provoque a progressão para ESRD. Em indivíduos com diabetes tipo 1 há mais de cinco anos deve ser feito um teste anual para quantificar a excreção de albumina na urina, e, em diabéticos tipo 2, este teste deve ser feito anualmente a partir do diagnóstico (American Diabetes Association, 2014).

O objetivo da terapêutica para a diabetes consiste em reduzir as elevadas concentrações de glucose no sangue, de forma a evitar complicações futuras, nomeadamente complicações microvasculares, prevenindo a função renal (Cooper et al., 2015). A terapêutica oral de primeira linha para tratar a hiperglicémia em doentes com diabetes tipo 2 é a metformina, em conjugação com alterações do estilo de vida. Um estudo de diferentes terapias para doentes com diabetes tipo 2 realizado pela *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) concluiu que a metformina detém de uma maior eficácia no controlo da glucose, estando associado a um menor aumento de peso e a uma menor incidência de ataques de hipoglicémia que a insulina e as sulfanilureias diminuindo, desta forma, o risco de morte por complicações. Em doentes com DRC e diabetes, a metformina é bastante prescrita, não esquecendo que, como esta é excretada por via renal, é importante avaliar a TFG do doente de forma a evitar reações adversas como a acidose láctica (Viollet et al., 2012). Posto isto, é possível observar-se na Tabela 6 as recomendações da KDIGO 2012 para a utilização de metformina, consoante a TFG obtida.

Tabela 6 – Recomendações de utilização de metformina consoante os valores de taxa de filtração glomerular (adaptado de Journal of the International Society of Nephrology, 2013)

Taxa de Filtração Glomerular	Metformina
Superior ou igual a 45 mL/min/1,73m ²	Provavelmente seguro
Inferior a 45 mL/min/1,73m ²	Reavaliação de utilização
Inferior a 30 mL/min/1,73m ²	Evitar utilização, mas considerar risco-benefício quando a TFG é estável

A utilização da linagliptina em doentes com diabetes tipo 2 tem sido bastante estudada, na medida em que esta provoca o aumento da regulação da glucose e a diminuição do risco de hipoglicémia, sem provocar o aumento de peso. Esta como não é eliminada pelo rim pode ser administrada numa só dose, sem ter em consideração a função renal. Como tal, um estudo realizado por Cooper *et al*, usando a linagliptina,

concluiu que a sua utilização, comparativamente com o placebo, reduz o risco de doença renal em cerca de 16%, mostrando que a linagliptina está associada a uma redução da progressão da DRC em diabéticos tipo 2 (Cooper et al., 2015).

Um regime terapêutico baseado na regulação da glicemia, com anti-hipertensores e na utilização de medicamentos protetores renais, pode travar ou impedir a progressão da nefropatia diabética. Também a identificação precoce de doentes com diabetes tipo 2, em risco de redução da função renal, pode levar a resultados mais positivos para o doente (Canadian Diabetes Association, 2013; Pena et al., 2015). Em doentes com DRC e diabetes e, que necessitem de terapêutica anti-hipertensiva devem ser prescritos IECAs ou ARAs, uma vez que, estes podem reduzir o risco de nefropatia diabética ao atrasar a progressão da albuminúria, atrasar a diminuição da TFG, e previnem eventos cardiovasculares (Journal of the International Society of Nephrology, 2013; American Diabetes Association, 2014).

4.4 – Doença Renal e Dislipidémia

As dislipidémias são doenças crónicas silenciosas caracterizadas pelo excesso de gordura no sangue, promovendo a formação de aterosclerose nas paredes das artérias (Sociedade Portuguesa de Cardiologia, 2012). A obstrução das artérias pelas placas de aterosclerose aumentam o risco de doença cardiovascular, tornando-se esta a principal causa de morte nos doentes com DRC e, especialmente em doentes com ESRD (Tannock, 2013). Um estudo realizado pela *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) entre 2001 e 2010, concluiu que a prevalência de dislipidémia cresceu de 45,5% no primeiro estadió de DRC para 67,8% no quarto estadió (Tannock, 2013). A avaliação dos valores obtidos da análise do colesterol total e da LDL são considerados os marcadores mais importantes para prever a morbidade e mortalidade cardiovascular (Tsimihodimos, Mitrogianni, e Elisaf, 2011). Dependendo do nível de compromisso da função renal, da etiologia da doença, do método de diálise praticado e da presença ou não de síndrome nefrótico, irão provocar alterações da lipoproteína lipase, do receptor da LDL e o atraso no catabolismo dos triglicéridos (Tannock, 2013; Tsimihodimos et al., 2011). A hipertrigliceridémia é uma das principais alterações existentes em doentes com DRC. Os seus valores aumentam nos estádios iniciais de DRC, mas atingem o seu máximo em doentes em diálise, especialmente em diálise peritoneal, e com síndrome nefrótico (Tsimihodimos et al., 2011). A diálise peritoneal

está associada a níveis de colesterol mais elevados do que a hemodiálise, tal é comprovado pela diminuição em cerca de 20% dos níveis de colesterol em doentes que alteraram o tratamento de diálise peritoneal para hemodiálise, todavia, as razões para este acontecimento ainda não foram encontradas (Tannock, 2013).

O grupo farmacológico mais utilizado para o tratamento do colesterol são as estatinas, uma vez que apresentam benefícios, tanto em baixar a LDL, como em prevenir eventos cardiovasculares. As estatinas constituem o grupo de medicamentos mais utilizado nas últimas duas décadas, de maneira que, entre o ano de 2000 e 2005 o número de indivíduos a consumirem este medicamento subiu de 15,8 para 29,7 milhões de pessoas, continuando em crescimento (Shoulders, Franks, Barlow, Williams, e Farland, 2014). As estatinas podem conter um potencial anti-inflamatório ao reduzir a PCR em doentes a fazer diálise, como por exemplo, a rosuvastatina reduz em cerca de 37% o nível sérico de PCR e, reduz o risco de evento cardiovascular diminuindo, consecutivamente a mortalidade em doentes com DRC moderada (Machowska et al., 2015).

Não existe um esclarecimento do benefício da utilização das estatinas pelos doentes de DRC. Múltiplos estudos concluíram que o consumo de estatinas por doentes em pré-ESRD, ou seja, que ainda não estão a receber diálise, é benéfico, pois existe a redução do risco de evento cardiovascular porém, em doentes a fazer diálise esse benefício já não é evidenciado, pois, apesar de existir a redução do colesterol total e da LDL, não existe a redução do risco cardiovascular. Por outro lado, a utilização de estatinas de dose elevada apresentam um efeito protetor ao prevenir a DRA induzida por contraste, após a angiografia coronária (Tannock, 2013). Um estudo realizado pela ALERT (*Assessment of Lescol in Renal Transplant*) administrou fluvastatina em doentes transplantados e verificou que existiu a redução de 35% do risco de morte cardiovascular (Tonelli e Wanner, 2013). Contudo, é necessário ter em atenção que as estatinas interagem com outros medicamentos, nomeadamente com a ciclosporina que tem uso profilático na rejeição do transplante, como tal é necessário ter em consideração que estatina é que está ser prescrita e com que dose (Tannock, 2013).

A utilização de doses elevadas de estatinas detêm de um grande benefício, porém, a existência de elevados efeitos adversos recomenda a utilização de doses mais baixas mas igualmente benéficas para o doente (Tonelli e Wanner, 2013). A maioria das estatinas apresentam um início de metabolização, ou são totalmente metabolizadas, pelo fígado, possuindo diferentes graus de clearance renal. Posto isto, em estadios iniciais de

DRC, em que a TFG é superior a 30mL/min, o ajuste da dose da estatina não é necessário, no entanto, em estadios mais avançados, em que a TFG é inferior a 30mL/min, a dose deve ser ajustada (Tannock, 2013). Na Tabela 7 é possível verificarem-se as doses ajustadas ao estadio de DRC, comparativamente com a dose habitual e, qual a dose recomendada em caso de administração concomitantemente com ciclosporina, consoante a estatina em questão.

Tabela 7 – Alteração de dose das estatinas em DRC e quando o uso de ciclosporina (adaptado de Tannock, 2013).

Estatinas	Dose Habitual (mg/d)	Clearance	Dose habitual para fases 1 a 3 de DRC	Dose habitual para fases 4 e 5 de DRC	Uso com ciclosporina
Atorvastatina	10-80	Fígado	10-80	10-80	Evitar
Fluvastatina	20-80	Fígado	20-80	20-40	Dose máx. 20 mg/d
Lovastatina	10-80	Fígado	10-80	10-20	Evitar
Pitavastatina	1-4	Fígado/Rim	1-2	1-2	Evitar
Pravastatina	10-80	Fígado/Rim	10-80	10-20	Dose máx. 20 mg/d
Rosuvastatina	10-40	Fígado/Rim	5-40	5-10	Dose máx. de 5 mg/d
Sinvastatina	5-40	Fígado	5-40	5-40	Evitar

4.5 – Doença Renal e a Terapêutica Oncológica

Segundo a Direção Geral de Saúde, comparativamente com o ano de 2011, em que a faixa etária com maior incidência de cancro em Portugal recaía entre os 30 e os 39 anos de idade, prevê-se que em 2030 a faixa etária mais afetada seja entre os 55 e os 65

anos de idade. Este facto indica que as doenças oncológicas se estão a tornar gradualmente numa patologia mais incidente na população mais velha. Estimativas para 2030 preveem um aumento da incidência de cancro. Como tal, existindo um aumento das doenças neoplásicas, existe, igualmente, um aumento da necessidade de quimioterapia e tal é comprovado pelo aumento significativo de produção hospitalar de quimioterapia entre 2007 e 2013 (Direcção-Geral da Saúde, 2013).

A cisplatina é o antineoplásico com mais magnificência utilizado em quimioterapia no combate a tumores sólidos como o dos ovários, testículos, mama, entre outros locais (El-arabey, 2015; Park, Yoon, e Kim, 2015). Porém, apesar da sua eficácia no tratamento do cancro, a cisplatina possui efeitos adversos bastante graves ao induzir não só nefrotoxicidade, como também ototoxicidade, neurotoxicidade, mielosupressão, entre outros. O efeito nefrotóxico da cisplatina pode manifestar-se de diferentes formas no rim, esta pode provocar hipomagnesémia, vasoconstrição renal, hipocalcémia, síndrome de Fanconi, acidose tubular renal distal e, ainda, pode desencadear uma DRA ou crónica (Momeni, 2015). Sabe-se que, aquando da administração de cisplatina, cerca de 34% dos doentes manifestam uma TFG diminuída e o aumento da Cr-s, levando a uma lesão renal da qual é possível a recuperação total ou parcial entre duas a quatro semanas (Momeni, 2015; Park et al., 2015).

Um estudo demonstrou que existe uma diminuição da tendência da cisplatina em induzir toxicidade renal, em ratos mais novos do que em ratos mais velhos e, concluiu que existe maior lesão renal em ratos masculinos do que em femininos, sugerindo que diferentes idades e diferentes géneros alteram a suscetibilidade da cisplatina para induzir nefrotoxicidade (El-arabey, 2015). No entanto, segundo Momeni *et al*, o género mais afetado pela cisplatina é o feminino que, juntamente com a idade avançada, a hypoalbuminúria e insuficiência renal basal constituem também fatores de risco de nefrotoxicidade (Momeni, 2015).

Relativamente à dose a administrar, como esta é excretada por filtração glomerular e secreção tubular, estipulou-se que quando a TFG é inferior a 1,0 mL/s/1,73m² a dose a administrar de cisplatina deve ser reduzida (Momeni, 2015; Salek, Vesely, e Bernatek, 2015). Posto isto, para administrar este antineoplásico é necessário uma avaliação prévia da Cr-s como tal, novas doses de cisplatina não devem ser administradas até que a Cr-s seja inferior a 1,5 mg/dL e doses habituais não devem ser administradas mais do que uma vez entre três a quatro semanas. De acordo com o valor obtido de CCr, a dose de cisplatina será reduzida e, quando se trata de um doente em

diálise, a dose administrada de cisplatina também deve sofrer alterações tal como se pode observar na Tabela 8 (Bragalone, 2012).

Tabela 8 – Dose a administrar de cisplatina consoante a clearance de creatinina (adaptado de Bragalone, 2012).

Clearance de creatinina	Dose de cisplatina a administrar
10-50 mL/min	75% da dose
< 10 mL/min	50% da dose
Após Hemodiálise	50% da dose
Diálise Peritoneal	50% da dose

De forma a prevenir a toxicidade renal induzida pela cisplatina, a vitamina C, o selénio, a N-acetilcisteína, a teofilina e a diminuição da dose de cisplatina são opções viáveis para proteger o rim de futuras lesões (Momeni, 2015).

5 – Farmacologia e o Doente Geriátrico

5.1 – Aspectos Epidemiológicos do Envelhecimento

Os idosos representam uma grande fatia da população mundial, que permanece em constante crescimento (Wooten, 2012). O desenvolvimento e descoberta de novos medicamentos e métodos de tratamento para patologias agudas e crónicas constituem uma das causas para o aumento da esperança média de vida que, por sua vez, está a provocar grandes alterações demográficas, tanto em países desenvolvidos, como em países em desenvolvimento. Assim, a população em maioria é constituída por uma faixa etária superior a 65 anos (Stegemann et al., 2010; Wooten, 2015). Na Tabela 9 pode observar-se uma estimativa de crescimento da população com idade superior a 65 anos, tanto nos países desenvolvidos, como nos países subdesenvolvidos.

Tabela 9 – Previsão da evolução demográfica até 2050 da população com idade superior a 65 anos nos países desenvolvidos e sub-desenvolvidos (adaptado de Stegemann et al., 2010).

	2010	2020	2030	2040	2050
Países desenvolvidos					
Total de população	1,365,899	1,397,353	1,411,479	1,412,224	1,402,753
População ≥ 65 anos	204,140	248,215	298,215	327,122	343,396
% Total de População	14.9	17.8	21.1	23.2	24.5
Países Subdesenvolvidos					
Total de população	5,539,491	6,267,938	6,903,864	7,408,412	7,785,103
População ≥ 65 anos	323,716	467,255	671,557	919,185	1,122,963
% Total de População	5.8	7.5	9.7	12.4	14.4

* População em milhões de habitantes

A *US Census Bureau* indicou que existiu, em 2010, um aumento de 35.0 milhões de indivíduos com idade superior ou igual a 65 anos, para 40,3 milhões, em 2010, representando cerca de 13% da população total (Kuhn-Thiel, Weiß, e Wehling, 2014).

Na Europa, a esperança média de vida aumentou para 75,1 anos, entre 2005 e 2010 e, estima-se que em 2030 aumente para entre os 80 e os 85 anos, dependendo do género. Considerando esta esperança média de vida, prevê-se que em 2030 a população idosa aumente cerca de 45%, constituindo cerca de 30% da população europeia em 2060 (R Robles, N., e F Macias, 2014). Em Espanha, 17% da população corresponde aos maiores de 65 anos e, na Alemanha, em 2009, a população nesta faixa etária correspondia a cerca de 20% da população total (Galán Retamal et al., 2014; Kuhn-Thiel et al., 2014).

Portugal enquadra-se noutros países ao partilhar da diminuição da fecundidade e do aumento da longevidade. Tal é comprovado através dos dados fornecidos pelo Censos 2011 em que Portugal registou cerca de 19.1% de população idosa, consiste nos 65 anos ou mais, em contraste com 14.9% de população jovem, até aos 14 anos de idade (Instituto Nacional de Estatística, 2011). Em 2001, o índice de envelhecimento era de 102, ou seja, significa que por cada 100 jovens existiam 102 idosos. No ano de 2011, este índice aumentou para 128 e em 2013 voltou a aumentar para 136. Este constante aumento deve-se à diminuição da população em idade ativa, ou seja, entre os 15 e os 64 anos, e aumento do número de idosos, existindo um duplo envelhecimento. Em todos os cenários de projeção considerados até 2060 consideraram que a população com idade superior ou igual a 65 anos irá aumentar, tal como as projeções dos índices de envelhecimento indicam (Instituto Nacional de Estatística, 2014).

5.2 – Alterações Fisiológicas do Envelhecimento

Segundo o Instituto Nacional de Estatística, consideram-se pessoas idosas aquelas que sejam tanto do sexo masculino, como do sexo feminino e que tenham idade superior ou igual a 65 anos, o que corresponde à idade de reforma em Portugal (Instituto Nacional de Estatística, 2014). Durante o envelhecimento vão surgindo alterações fisiológicas e funcionais, devido a modificações da homeostasia, que irão aumentar a suscetibilidade do idoso ao ambiente e a futuras complicações de saúde. Todas as alterações existentes no organismo como consequência do envelhecimento podem

provocar alterações na absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) e, também da farmacodinâmica de um medicamento colocando em causa a segurança e eficácia do mesmo no idoso (Stegemann et al., 2010).

5.2.1 – Alterações Farmacocinéticas

A farmacocinética é definida através dos mecanismos do organismo em processar o fármaco após a sua administração. Como o envelhecimento é um processo contínuo, a população idosa é dividida em idoso recente, quando está entre os 65 e os 74 anos; idoso médio, entre e os 75 e 84 anos; e por fim, grande idoso a partir dos 85 anos de idade (Stegemann et al., 2010). Cada medicamento possui uma farmacocinética específica baseada na idade, sexo, peso, índice de massa corporal, função hepática e renal (Wooten, 2012). Tal como se pode observar na Tabela 10, ao longo do envelhecimento, a população geriátrica sofre de múltiplas alterações fisiológicas que irão ter consequências diretas na forma como o organismo reage ao fármaco.

Tabela 10 – Consequências farmacocinéticas das alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento (adaptado de Stegemann et al., 2010).

Alterações Fisiológicas no Idoso	Consequências Farmacocinéticas
Aumento do pH gástrico	Pequena diminuição da absorção
Atraso do esvaziamento gástrico	
Diminuição do fluxo sanguíneo	
Superfície de absorção diminuída	
Diminuição da mobilidade gastrointestinal	
Aumento da gordura corporal	Aumento do volume e de tempo de semi-vida de fármacos lipofílicos
Diminuição da massa magra corporal	Aumento da concentração plasmática de fármacos hidrofílicos
Diminuição da água corporal total	
Diminuição da albumina sérica	Aumento da fracção livre plasmática de alguns fármacos
Aumento da α 1-glicoproteína ácida	Diminuição de fracção livre de fármacos
Diminuição do fluxo sanguíneo hepático	Efeito de primeira passagem metabólica menos eficaz
Diminuição da massa hepática	Comprometimento da fase I do metabolismo e

	alguns fármacos
Diminuição do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular	Comprometimento da eliminação renal dos fármacos

Absorção

Um fármaco, quando administrado, é absorvido pelo organismo, no entanto, alterações do trato gastrointestinal podem afetar este processo. Geralmente, o trato gastrointestinal sofre alterações com o avançar da idade, existindo a redução da motilidade gastrointestinal e do fluxo sanguíneo. Nos idosos, existe a diminuição da secreção ácida, o que pode provocar o aumento do pH gástrico, alterando a absorção de um fármaco, nomeadamente diminuindo-a (Wooten, 2012). Por outro lado, também a motilidade gastrointestinal, ao ser reduzida, irá influenciar a biodisponibilidade de alguns medicamentos, como por exemplo os antiepilépticos (Corsonello, Pedone, e Incalzi, 2010). Apesar das alterações do trato gastrointestinal, não existem evidências de que a absorção oral dos fármacos é alterada pela idade (Stegemann et al., 2010).

Distribuição

A distribuição de um fármaco refere-se ao percurso do fármaco após entrar na corrente sanguínea. O pH, o tamanho da molécula, a ligação a proteínas e a solubilidade podem influenciar o volume de distribuição (Vd) de um fármaco, no entanto, com o avanço da idade, as alterações da composição corporal são o factor que mais afecta a distribuição (Wooten, 2012). A distribuição do fármaco no organismo é bastante alterada com a idade, uma vez que a massa gorda corporal aumenta entre 20% e 40%, enquanto a massa magra corporal e a quantidade de água, diminuem cerca de 10% a 15%. Tais alterações provocam o aumento do volume de distribuição dos fármacos lipofílicos, aumentando o seu tempo de permanência no organismo, enquanto que fármacos solúveis em água irão apresentar um volume de distribuição menor (Corsonello et al., 2010). Com o avançar da idade existem, também, a diminuição da concentração de albumina sérica, promovendo o aumento da concentração de fármaco livre. Isto deve-se ao fato de existirem menos proteínas para se ligarem ao fármaco, permitindo que uma maior quantidade de fármaco esteja livre para desempenhar o seu efeito farmacológico existindo, então, um efeito superior ao desejado (Stegemann et al., 2010). Também, as alterações existentes na permeabilidade da barreira hematoencefálica alteram a farmacocinética dos fármacos no sistema nervoso central (SNC) (Corsonello et al., 2010).

Metabolismo

O órgão responsável pelo metabolismo é o fígado, ao tornar as substâncias tóxicas solúveis em água, de forma a que estas sejam eliminadas pelo rim (Wooten, 2012). O envelhecimento provoca a diminuição da atividade metabólica do fígado, devido à diminuição em cerca de 30% a 50% do fluxo sanguíneo e à diminuição da massa hepática entre 20% e 30% (Stegemann et al., 2010). Com a diminuição da actividade metabólica, as reacções de fase I, incluindo a CYP450, serão mais afetadas que as reacções de fase II, porém, o metabolismo de todas as CYP a partir dos 40 anos diminuem (Stegemann et al., 2010; Wooten, 2012). A idade é frequentemente associada à diminuição do efeito de primeira passagem hepática, provocando, previsivelmente, consequências no fármaco, na medida em que, com a diminuição do metabolismo, a semi-vida do fármaco será prolongada, existindo maior hipótese de reacções adversas (Corsonello et al., 2010; Wooten, 2012). Posto isto, fármacos administrados em idosos que sofram de metabolismo hepático devem sofrer ajustes de dose (Wooten, 2012).

Excreção

A excreção de fármacos e dos seus metabolitos é maioritariamente feita por secreção tubular renal através da urina, no entanto, à semelhança do metabolismo, a semi-vida de um fármaco é aumentada se a função renal estiver diminuída (Stegemann et al., 2010; Wooten, 2012). Com a idade, existe a perda de cerca de 20%-25% de massa renal, diminuição da perfusão, diminuição da TFG e diminuição do tamanho e número de nefrónios funcionais promovendo, então, a diminuição da função renal (Corsonello et al., 2010; Wooten, 2012). Estas alterações terão implicações tanto na excreção de fármacos solúveis em água como também em metabolitos solúveis em água de fármacos lipossolúveis, uma vez que, se não forem devidamente excretados, ir-se-á originar uma sobredosagem, aumentando o risco de reacções adversas e/ou toxicidade (Corsonello et al., 2010). Posto isto, é necessário um ajuste da dose de fármaco consoante a diminuição da função renal (Stegemann et al., 2010).

5.2.2 – Alterações Farmacodinâmica

A farmacodinâmica consiste no estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos que o fármaco sofre no seu local de ação ou seja, é a reação do fármaco ao entrar em contato com todas as variáveis do organismo. Fatores associados ao indivíduo podem

influenciar a farmacodinâmica de um fármaco, nomeadamente a idade, sexo, etnia, genética e a presença de patologias (Corsonello et al., 2010). O envelhecimento promove o aumento ou a diminuição da sensibilidade e suscetibilidade a certos fármacos, sendo que esta, por sua vez, acontece, devido a alterações de quantidade dos recetores e a alterações de afinidade entre estes e o fármaco (Wooten, 2012). Por exemplo, com o envelhecimento, os recetores β -adrenérgicos do coração perdem sensibilidade, fazendo com que os bloqueadores β -adrenérgicos, como o propranolol, apresentem menor eficácia nos idosos quando comparados com jovens (Stegemann et al., 2010). Além dos bloqueadores β -adrenérgicos existem outras classes medicamentosas que induzem alterações farmacodinâmicas no idoso, como as benzodiazepinas, que podem causar confusão devido ao aumento da sensibilidade ao seu efeito; ou os antihipertensores que podem provocar hipotensão ortostática; os anticoagulantes, como por exemplo, a varfarina e, os diuréticos, em que existe um aumento da sensibilidade à ação do fármaco (Wooten, 2012).

O verdadeiro efeito destas alterações podem ser bastante significativas ou não, uma vez que as modificações associadas à idade são variáveis entre indivíduos e entre medicamentos, como tal, é necessário ter total conhecimento do perfil farmacológico de um fármaco antes de o prescrever a idosos, de forma a evitar reações adversas (Wooten, 2015).

5.3 – Uso de Medicamentos pelo Idoso e as suas Implicações

Em comparação com a população mais jovem, os idosos possuem diversas patologias, devido às alterações fisiológicas proporcionadas pelo envelhecimento, tornando necessário a presença de múltiplas terapêuticas (Rochon, 2015). A polimedicação define-se pela utilização concomitante de múltiplos medicamentos por um único doente, sendo que alguns desses medicamentos não são clinicamente indicados (Mosca e Correia, 2012). De acordo com a literatura, indivíduos com idade superior ou igual a 65 anos de idade tomam 5 ou mais medicamentos, dado que 44% dos casos corresponde ao sexo masculino e 57% ao sexo feminino (Kuhn-Thiel et al., 2014). A polifarmácia tem um grande impacto na vida dos idosos, uma vez que aumenta o risco de reações adversas relacionadas com medicamentos (ADE) e de interações entre medicamentos. Isto pode levar à má adesão terapêutica, devido a problemas visuais e cognitivos, e ao efeito cascata, que surge devido ao aparecimento de um efeito

adverso que é confundido com uma condição clínica emergente à qual é adicionada terapêutica (Rochon, 2015). O problema da polifarmácia é causado por diversos fatores incluindo a existência de inúmeros profissionais de saúde, como médicos e farmacêuticos, interações medicamentosas, excesso de venda de medicamentos sem prescrição e utilização de suplementos ou terapias à base de plantas cujo benefício não foi comprovado (Wooten, 2015).

A utilização concomitante de múltiplas terapêuticas está associada com o aumento de reações adversas e do risco de hospitalização independentemente da idade do indivíduo (Rochon, 2015). Todavia, os idosos, por serem a população que mais medicamentos consome, é, também, a população que mais desenvolve reações adversas e mortes causadas por utilização de medicamentos inapropriados à sua faixa etária (Wooten, 2015).

Aquando da prescrição de um idoso, a necessidade de utilização de determinado fármaco deve ser sempre avaliada juntamente com um questionário ao doente sobre o seu passado farmacológico, ou seja, se anteriormente desenvolveu alergia ou reação adversa a determinado medicamento. Perante um sintoma, todas as medidas devem ser tomadas com o objetivo de encontrar a sua causa. Só assim é possível formar um diagnóstico correto e identificar o melhor tratamento (Walker e Whittlesea, 2012). É, então, de extrema importância combinar a medicação com a condição do doente e com o objetivo terapêutico, tendo a consciência de que a polimedicação aumenta os custos de saúde tanto do doente como da sociedade, tornando necessário existir um equilíbrio na prescrição (Rochon, 2015; Wooten, 2015).

Os grupos farmacológicos mais comuns entre os idosos são os diuréticos, analgésicos, hipnóticos, sedativos, ansiolíticos, anti-reumático e beta-bloqueadores (Walker e Whittlesea, 2012). No Anexo VI, segundo Eppenga *et al*, podemos visualizar os 10 fármacos mais prescritos a idosos com idade superior a 70 anos, que precisam de ajuste de dose em caso de comprometimento renal.

5.4 – Utilização de Medicamentos Inapropriados pelo Idoso

Mesmo com perspectivas de maus resultados e de efeitos adversos, a ocorrência da prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados (PIM) para os idosos continua a ser elevada (Davidoff et al., 2015). Um medicamento potencial inapropriado

no doente geriátrico é aquele que possui um significativo risco de desencadear efeitos adversos, seja porque a dose prescrita não é apropriada, ou porque existe a tendência de interagir com outros medicamentos, ou com a própria patologia do doente, quando existe evidência de que existem alternativas igualmente ou mais seguras para a mesma indicação terapêutica (Galán Retamal et al., 2014). Um dos maiores fatores de risco é a polimedicação, de maneira que, um doente que consome 5 ou mais medicamentos tem maior probabilidade de receber um medicamento inapropriado. De forma a melhorar a qualidade da prescrição foram desenvolvidos diversos critérios que identificam os medicamentos potencialmente inapropriados para os idosos de forma a evitar resultados negativos (Mosca e Correia, 2012).

5.4.1 – Critérios de Beers

De forma a desenhar uma linha orientadora para identificar os medicamentos potencialmente inapropriados foram desenvolvidos vários critérios, sendo os Critérios de Beers os que mais se destacam. Estes foram desenvolvidos por uma equipa de especialistas em geriatria e farmacoterapia, em que avaliaram a qualidade da prescrição através da análise do risco/benefício dos medicamentos potencialmente inapropriados para o idoso (Mosca e Correia, 2012). Ao longo dos anos os critérios de Beers têm sofrido variadas atualizações sendo que as mais recentes foram realizadas em 2012, patrocinadas pela *American Geriatrics Society*. No final da actualização, 53 medicamentos ou classes medicamentosas foram abrangidos nos critérios e classificados consoante as seguintes três categorias:

- 1) Classes e medicamentos potencialmente inapropriados a evitar no idoso;
- 2) Classes e medicamentos potencialmente inapropriados a evitar nos idosos com determinadas patologias, que poderão ser exacerbadas pelos medicamentos listados;
- 3) Medicamentos a ser utilizados com precaução nos idosos.

Segundo a *Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)*, a *National Committee for Quality Assurance (NCQA)* e a *Pharmacy Quality Alliance (PQA)*, esta classificação dos medicamentos potencialmente inapropriados para o idoso atuam como uma importante medida de qualidade da prescrição médica (Campanelli, 2012).

Apesar do seu óbvio benefício os Critérios de Beers também apresentam limitações, na medida em que alguns medicamentos importantes não se apresentam listados; as interações mais comuns entre medicamentos não estão incluídas; algumas terapêuticas estão duplicadas e, como existem medicamentos que não são comercializados em alguns países, a sua aplicabilidade entre países é difícil de concretizar (Mosca e Correia, 2012; Pretorius, Gataric, Swedlund, e Miller, 2013).

Em suma, uma correta aplicação destes critérios permitem monitorizar a medicação do doente, aplicar em tempo real na prescrição, reduzir efeitos adversos associados à medicação e obter melhores resultados do doente (Campanelli, 2012).

5.4.2 – Critérios STOPP e START

Além dos Critérios de Beers existem outros auxiliares de identificação de medicamentos potencialmente inapropriados para o idoso, nomeadamente os critérios STOPP e START (Mosca e Correia, 2012). Os critérios STOPP (Screening Tool of Older Persons Prescriptions) foram desenvolvidos com o auxílio do método de Delphi e englobam 65 critérios subdivididos em cinco sistemas fisiológicos de medicamentos potencialmente inapropriados para o idoso e a sua respetiva justificação (Costa, Silva, Oliveira, Carneiro, e Fernandes, 2014). Estes critérios constituem uma ferramenta de identificação de prescrição inapropriada em relação a ADEs, sabendo que, os PIM definidos são bastante associados a ADEs, que provocam ou contribuem para hospitalizações dos idosos (Pretorius et al., 2013; Rochon, 2015). Comparativamente com os critérios de Beers, que são os mais utilizados mundialmente, os critérios STOPP incluem interações entre fármacos e a duplicação de fármacos dentro de classes simplificando a identificação de PIMs, existindo uma melhor adaptação aos países europeus (Costa et al., 2014; Rochon, 2015). Os critérios STOPP foram desenvolvidos para serem utilizados em parceria com os critérios START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment), sendo estes constituídos por 22 critérios, que permitem identificar terapêutica omitida comumente encontrada em idosos (Pretorius et al., 2013; Yayla, Bilge, Binen, e Keskin, 2013).

Estes critérios estão centrados nos problemas associados à medicação de patologias comuns à idade avançada identificando, assim, os medicamentos potencialmente inapropriados e os medicamentos potencialmente omissos através do

seu grupo farmacológico, contribuindo desta forma para o aumento da qualidade terapêutica (Costa et al., 2014; Galán Retamal et al., 2014).

6 – Conclusão

A doença renal é um conceito bastante amplo, complexo e diversificado, uma vez que pode consistir em imensos tipos de patologias, de acordo com o tipo de lesão renal, tanto na sua forma aguda, como crónica. Independentemente da etiologia, a incidência da doença renal constitui um problema a nível mundial. Com especial atenção, a DRC que não só corresponde a uma grande fatia da incidência de doença renal, como também está em constante crescimento.

Os profissionais de saúde devem manter a monitorização de doentes com idade avançada ou que possuam outros fatores de risco, pelo menos uma vez por ano, de forma a detetar precocemente qualquer tipo de alterações da função renal e dar início a medidas terapêuticas o mais rapidamente possível.

A estimativa mais correta da TFG para avaliar a função renal é difícil de obter, já que todos os marcadores endógenos estão sujeitos a diversas variáveis, que podem afetar a veracidade da TFG obtida, influenciando, consecutivamente, o diagnóstico obtido.

Portugal é um dos países europeus com maior incidência de DRC visto que o número de doentes hemodiálise está em constante crescimento, o que constitui um grande peso nos custos em saúde.

As reações nefrotóxicas, em resposta a um tratamento, constituem uma limitação major da efetividade das terapêuticas, dado que a dose administrada deve ser menor que a dose necessária a um efeito ótimo, de forma a proteger a função renal, como é o caso da cisplatina. Ao longo da literatura consultada, vários foram os fármacos identificados com potencial nefrotóxico, como tal, para uma prescrição mais segura, é importante que estes se encontrem devidamente listados, com as respetivas recomendações e ajustes de dose. Posto isto, é necessário o desenvolvimento de fármacos com capacidade de impedir o efeito nefrotóxico de outro fármaco, com o objetivo de, não só proteger a função renal, como também permitir a administração de doses mais elevadas de forma a aumentar o seu efeito.

A relação entre a diminuição da função renal e outras patologias é estreita, uma vez que esta pode desencadear o aparecimento de outras comorbidades e vice-versa. Tal acontece em patologias como a diabetes, hipertensão ou colesterol, em que estes doentes

possuem um risco elevado de desenvolverem doença renal. Como tal, estes doentes devem ser monitorizados e a medicação deve ser ajustada à função renal.

O facto da população idosa estar em constante crescimento, consiste numa preocupação mundial, pois é uma faixa etária que necessita de maiores cuidados, tanto a nível social como a nível de saúde. O envelhecimento é caracterizado por progressivas modificações em células, tecidos e sistemas do organismo que, em conjunto, aumentam a vulnerabilidade do idoso e a incidência de patologias.

Um idoso com múltiplas patologias é, certamente, um idoso polimedicado. A polimedicação é um fenómeno frequente e preocupante, na medida em que, quanto maior o número de medicamentos que o idoso toma, maior o risco da existência de medicamentos inapropriados para o idoso. Por consequência das alterações do organismo, a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos é alterada, tornando alguns medicamentos potencialmente inapropriados devido ao seu risco de desenvolvimento de efeitos adversos.

Tanto os critérios de Beers, como os critérios STOPP e START foram desenvolvidos com o objetivo de avaliar a medicação e terapêutica dos idosos polimedicados, identificando os medicamentos potencialmente inapropriados, de forma a evitar futuros erros. Ambos os critérios são os que reúnem maior consenso entre a comunidade científica, sendo, também, os mais utilizados na prática clínica, pois possuem maior facilidade e rapidez de acesso.

Cada vez mais os idosos se automedicam, recorrendo a medicamentos não sujeitos a receita médica, promovendo a má utilização dos mesmos e à obtenção de maus resultados terapêuticos. É necessário, então, que o farmacêutico possua espírito crítico na dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica, tentando compreender se a dispensa desse medicamento é ou não segura para o idoso. É, também, imprescindível que o farmacêutico tenha um papel ativo no acompanhamento farmacoterapêutico, de forma a educar o idoso a utilizar da forma mais correta o medicamento e se mostre constantemente disponível a esclarecer quaisquer tipos de dúvidas que possam surgir, sempre com o objetivo de promover a máxima eficácia da terapêutica e a utilização segura do medicamento.

Bibliografia

- Ahmad, A., Mast, M. R., Nijpels, G., Elders, P. J., Dekker, J. M., e Hugtenburg, J. G. (2014). Identification of drug-related problems of elderly patients discharged from hospital. *Patient Preference and Adherence*, 8, 155–65. doi.org/10.2147/PPA.S48357
- American Diabetes Association. (2014). Standards of Medical Care in Diabetes--2014. *Diabetes Care*, 37(Supplement_1), S14–S80. doi.org/10.2337/dc14-S014
- American Journal of Kidney Diseases. (2012). KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *American Journal of Kidney Diseases*, 60(5), 850–886. doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.005
- Anathanam, S., e Lewington, A. (2013). Acute kidney injury. *Journal of the the Royal College of Physicians Edinburgh*, 43, 323–9.
- Aronow, W. S. (2014). What Should the Systolic Blood Pressure Treatment Goal Be in Patients Aged 60 Years and Older with Hypertension? *Current Geriatrics Reports*, 3(4), 299–305. doi.org/10.1007/s13670-014-0086-5
- Aronow, W. S. (2015). Treating hypertension and prehypertension in older people: When, whom and how. *Maturitas*, 80(1), 31–36. doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.10.001
- Bell, J. S., Blacker, N., LeBlanc, V. T., Alderman, C. P., Phillips, A., Rowett, D., ... Husband, A. (2013). Prescribing for older people with chronic renal impairment. *Australian Family Physician*, 42(1), 24–28.
- Bicalho, M., Soares, D., Botoni, F., Reis, A., e Martins, M. (2015). Drug-Induced Nephrotoxicity and Dose Adjustment Recommendations: Agreement Among Four Drug Information Sources. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(9), 11227–11240. doi.org/10.3390/ijerph120911227

- Bragalone, D. L. (2012). *Drug information handbook for oncology. A Complete Guide to Combination Chemotherapy Regimens* (11^a Edição). Hudson, OH: Lexicomp.
- Brown, S.-A. N., Dean, P. G., e Hickson, L. J. (2015). Acute renal allograft dysfunction due to cecal volvulus: a case report. *SpringerPlus*, 4(1), 445. doi.org/10.1186/s40064-015-1229-7
- Campanelli, C. M. (2012). American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *The American Geriatrics Society*, 60(4), 616–631. doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.American
- Campos, P. (2013). Nefrotoxicidade e Lesão Renal Aguda. Disponível em [http://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1006/1/Lesão Renal por Toxicos_2013_17_10.pdf](http://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1006/1/Lesão%20Renal%20por%20Toxicos_2013_17_10.pdf)
- Canadian Diabetes Association. (2013). Clinical Practice Guidelines. *Canadian Journal of Diabetes*, 37, 212. doi.org/10.1016/s1499-2671(13)00192-5
- Cecil Eboh, T. C. (2015). Management of diabetic renal disease. *Annals of Translation Medicine*, (11), 1–8. doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.06.25
- Chawla, L. S., Amdur, R. L., Amodeo, S., Kimmel, P. L., e Palant, C. E. (2011). The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney International*, 79(12), 1361–1369. doi.org/10.1038/ki.2011.42
- Cinnamon L. VanPutte, A. F. R. (2009). *Seeley's Essentials of Anatomy and Physiology* (7^a Edição). McGraw-Hill Higher Education.
- Coelho, A., Diniz, A., Hartz, Z., e Dussault, G. (2014). Gestão integrada da doença renal crónica: análise de uma política inovadora em Portugal. *Revista Portuguesa de Saude Publica*, 32(1), 69–79. doi.org/10.1016/j.rpsp.2014.03.001
- Cooper, M. E., Perkovic, V., McGill, J. B., Groop, P.-H., Wanner, C., Rosenstock, J., ... von Eynatten, M. (2015). Kidney Disease End Points in a Pooled Analysis of Individual Patient–Level Data From a Large Clinical Trials Program of the

- Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Linagliptin in Type 2 Diabetes. *American Journal of Kidney Diseases*, 66(3), 441–449. doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.03.024
- Correira, L. G., Boavida, J. M., Almeida, J. P. F. De, Cardoso, S. M., Dorés, J., Duarte, J. S., ... Raposo, J. (2013). *Diabetes: Factos e Números 2013 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Sociedade Portuguesa de Diabetologia*. doi.org/ISBN: 978-989-96663-1-3
- Corsonello, A., Pedone, C., e Incalzi, R. (2010). Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. *Current Medicinal Chemistry*, 17(6), 571–584. doi.org/10.2174/0929867110790416326
- Costa, F. A., Silva, P. C., Oliveira, P., Carneiro, C., e Fernandes, A. I. (2014). Revisão da Medicação em Idosos Institucionalizados: Aplicação, 211–220.
- Davidoff, A. J., Miller, G. E., Sarpong, E. M., Yang, E., Brandt, N., e Fick, D. M. (2015). Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Using the 2012 Beers Criteria. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(3), 486–500. doi.org/10.1111/jgs.13320
- Davies, J. a. (2015). Self-organized Kidney Rudiments: Prospects for Better in vitro Nephrotoxicity Assays, 10, 117–123. doi.org/10.4137/BMLS20056.Received
- Dhodi, D., Bhagat, S., Pathak, D., e Patel, S. (2014). Drug-induced nephrotoxicity. *International Journal of Basic e Clinical Pharmacology*, 3(4), 591. doi.org/10.5455/2319-2003.ijbcp20140826
- Direcção-Geral da Saúde. (2013). *Doenças Oncológicas em Números. Doenças Oncológicas em números (Vol. ISSN: 2183)*. Portugal.
- Edalat-nejad, M., Zamani, F., Qlich-khani, M., e Salehi, F. (2015). Geriatric Nutritional Risk Index: A Mortality Predictor in Hemodialysis Patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 26(2), 302–308.
- El-arabey, A. A. (2015). Sex and Age Differences Related to Renal OCT2 Gene Expression in Cisplatin-induced Nephrotoxicity Re: Prognostic Factors in Crescentic Glomerulonephritis: a Single-Center Experience. *IJKD*, 335–336.

- Eppenga, W. L., Wester, W. N., Derijks, H. J., Hoedemakers, R. M. J., Wensing, M., De Smet, P. a. G. M., e Van Marum, R. J. (2015). Fluctuation of the renal function after discharge from hospital and its effects on drug dosing in elderly patients – study protocol. *BMC Nephrology*, 16(1), 95. doi.org/10.1186/s12882-015-0095-4
- Galán Retamal, C., Garrido Fernández, R., Fernández Espínola, S., Ruiz Serrato, A., García Ordóñez, M. a, e Padilla Marín, V. (2014). Prevalence of potentially inappropriate medication in hospitalized elderly patients by using explicit criteria. *Farmacia Hospitalaria: Órgano Oficial de Expresión Científica de La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, 38(4), 305–16. doi.org/10.7399/fh.2014.38.4.1148
- Gobe, G. C., Coombes, J. S., Fassett, R. G., Endre, Z. H., Gobe, G. C., Coombes, J. S., ... Endre, Z. H. (2015). Biomarkers of drug-induced acute kidney injury in the adult. *Expert Opinio on Drug Metabolism E Toxicology*, 5255(October). doi.org/10.1517/17425255.2015.1083011
- Gonzalez, A. O., Prol, M. B., Caride, M. C., Nores, J. S., Novoa, E., Melon, C. P., ... Nuñez, J. F. (2015). Estimated glomerular filtration rate (eTFG), 25 (OH) D3, chronic kidney disease (DRC), the MYH9 (myosin heavy chain 9) gene in old and very elderly people. *International Urology and Nephrology*, 1403–1408.
- Goulding, N. E., e Johns, E. J. (2015). Neural regulation of the kidney function in rats with cisplatin induced renal failure. *Frontiers in Physiology*, 6(June), 1–10. doi.org/10.3389/fphys.2015.00192
- Green, G. B., Harris, I. S., Lin, G. A., e Moylan, K. (2005). *The Washington Manual. Manual de Terapêutica Clínica* (31ª Edição). Guanabara Koogan.
- Hafner, S., Stahl, W., Fels, T., Träger, K., Georgieff, M., e Wepler, M. (2015). Implementation of continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation on a surgical and trauma intensive care unit: impact on clinical and economic aspects—an observational study. *Journal of Intensive Care*, 3(1), 35. doi.org/10.1186/s40560-015-0102-7

- Handler, J. (2015). 2014 Hypertension Guideline: Recommendation for a Change in Goal Systolic Blood Pressure. *The Permanente Journal*, 19(3). doi.org/10.7812/TPP/14-226
- Huang, J. X., Kaeslin, G., Ranall, M. V., Blaskovich, M. a., Becker, B., Butler, M. S., ... Cooper, M. a. (2015). Evaluation of biomarkers for in vitro prediction of drug-induced nephrotoxicity: comparison of HK-2, immortalized human proximal tubule epithelial, and primary cultures of human proximal tubular cells. *Pharmacology Research e Perspectives*, 3(3), n/a–n/a. doi.org/10.1002/prp2.148
- Inker, L. a., Schmid, C. H., Tighiouart, H., Eckfeldt, J. H., Feldman, H. I., Greene, T., ... Levey, A. S. (2012). Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *New England Journal of Medicine*, 367(1), 20–29. doi.org/10.1056/NEJMoa1114248
- Instituto Nacional de Estatística. (2011). *Censos 2011*. Lisboa.
- Instituto Nacional de Estatística. (2014). População residente em Portugal com tendência para diminuição e envelhecimento. *Portal Do Instituto Nacional de Estatística*, 10. Disponível em https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INEexpgid=ine_destaqueDestAQUESdest_boui=218629571eDESTAQUESmodo=2
- Journal of the International Society of Nephrology. (2013). *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney International Supplements* (Vol. 3). doi.org/10.1038/kisup.2012.76
- Kanda, E., Bieber, B. a., Pisoni, R. L., Robinson, B. M., e Fuller, D. S. (2015). Importance of Simultaneous Evaluation of Multiple Risk Factors for Hemodialysis Patients' Mortality and Development of a Novel Index: Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Plos One*, 10(6), e0128652. doi.org/10.1371/journal.pone.0128652
- Kellum, J. a, Lameire, N., Aspelin, P., Barsoum, R. S., Burdmann, E. a, Goldstein, S. L., ... Uchino, S. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney

- Injury. *Kidney International Supplements*, 2(1), 1–138.
doi.org/10.1038/kisup.2012.7
- Kim, S. Y., e Moon, A. (2012). Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. *Biomolecules and Therapeutics*, 20(3), 268–272.
doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.3.268
- Kim, T. H., Lee, M., Yoo, K., Han, E., e Choi, J. (2015). Association of Demographic and Socioeconomic Factors With Risk Factors for Chronic Kidney Disease. *Journal of Preventive Medicine e Public Health*, 170–177.
- Kuhn-Thiel, A. M., Weiß, C., e Wehling, M. (2014). Consensus Validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: A Clinical Tool for Increasing the Appropriateness of Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs e Aging*, 31(2), 131–140. doi.org/10.1007/s40266-013-0146-0
- Kvell, K., Pongrácz, J., Székely, M., Balaskó, M., Pétervári, E., e Bakó, G. (2011). Molecular and Clinical Basics of Gerontology. Consultado a 5-10-2015, disponível em http://www.tankonyvtar.hu/en/tartalom/tamop425/0011_1A_Gerontologia_en_book/ch01s07.html
- Lewington, A., e Kanagasundaram, S. (2011). Renal association clinical practice guidelines on acute kidney injury. *Nephron - Clinical Practice*, 118(SUPPL. 1), 349–390. doi.org/10.1159/000328075
- Lopez-Giacoman, S. (2015). Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World Journal of Nephrology*, 4(1), 57. doi.org/10.5527/wjn.v4.i1.57
- Machowska, A., Carrero, J. J., Lindholm, B., e Stenvinkel, P. (2015). Therapeutics targeting persistent inflammation in chronic kidney disease. *Translational Research*, (July), 1–10. doi.org/10.1016/j.trsl.2015.06.012
- Malheiro, J., e Santos, J. (2014). Equations for glomerular filtration rate estimation use in the elderly, 28(March), 22–30.

- Malyszko, J., Lukaszuk, E., Glowinska, I., e Durluk, M. (2015). Biomarkers of delayed graft function as a form of acute kidney injury in kidney transplantation. *Scientific Reports*, 5, 11684. doi.org/10.1038/srep11684
- Martínez-Castelao, A., Górriz-Teruel, J. L., Bover-Sanjuán, J., Segura-de la Morena, J., Cebollada, J., Escalada, J., ... Tranche, S. (2014). Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrología: Publicación Oficial de La Sociedad Española Nefrología*, 34(2), 243–262. doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12455
- McEvoy, G. K., Miller, J., e Snow, E. K. (2013). *AHFS 2010 Drug Information*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists.
- Modig, S., Lannering, C., Ostgren, C. J., Mölsted, S., e Midlöv, P. (2011). The assessment of renal function in relation to the use of drugs in elderly in nursing homes; a cohort study. *BMC Geriatrics*, 11(1), 1. doi.org/10.1186/1471-2318-11-1
- Momeni, A. (2015). Effect of Silymarin in the Prevention of Cisplatin Nephrotoxicity, a Clinical Trial Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11–13. doi.org/10.7860/JCDR/2015/12776.5789
- Morales, E., Gutiérrez, E., Hernández, A., Rojas-Rivera, J., Gonzalez, E., Hernández, E., ... Andrés, A. (2015). Preemptive kidney transplantation in elderly recipients with kidneys discarded of very old donors: A good alternative. *Nefrología (English Edition)*, 35(3), 246–255. doi.org/10.1016/j.nefro.2015.07.003
- Mosca, C., e Correia, P. (2012). O medicamento no doente idoso. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 1(2), 75–81. Disponível em <http://www.actafarmacêuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/23/24>
- NHS Kidney Care. (2010). Kidney Disease: Key Facts and Figures, (September), 35.
- Park, S., Yoon, S. P., e Kim, J. (2015). Cisplatin induces primary necrosis through poly(ADP-ribose) polymerase 1 activation in kidney proximal tubular cells. *Anatomy e Cell Biology*, 48(1), 66–74. doi.org/10.5115/acb.2015.48.1.66

- Pena, M. J., Heinzl, A., Heinze, G., Alkhalaf, A., Bakker, S. J. L., Nguyen, T. Q., ... Lambers Heerspink, H. J. (2015). A Panel of Novel Biomarkers Representing Different Disease Pathways Improves Prediction of Renal Function Decline in Type 2 Diabetes. *Plos One*, 10(5), e0120995. doi.org/10.1371/journal.pone.0120995
- Portal da Diálise. (n.d.-a). Insuficiência Renal. Consultado a 28-09-2015, disponível em <http://www.portaldadialise.com/portal/insuficiencia-renal>
- Portal da Diálise. (n.d.-b). Tratamento da IRCT em Portugal. Consultado a 06-09-2015, disponível em <http://www.portaldadialise.com/>
- Pretorius, R. W., Gataric, G., Swedlund, S. K., e Miller, J. R. (2013). Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *Am Fam Physician*, 87, 331–336.
- R Robles, N., e F Macias, J. (2014). Hypertension in the Elderly. *Cardiovascular e Hematological Agents in Medicinal Chemistry. (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular E Hematological Agents)*, 136–145.
- Resorlu, M., Gokmen, F., Resorlu, H., Adam, G., Aylanc, N., Akbal, A., e Ozdemir, H. (2015). Prospective evaluation of the renal morphology and vascular resistance in patients with ankylosing spondylitis. *Medical Ultrasonography*, 17(2), 180–184. doi.org/10.11152/mu.2013.2066.172.anky
- Robles, N. R., Felix, F. J., Lozano, L., e Miranda, I. (2015). The H . U . G . E . Formula (Hematocrit , Urea , Sex) For Screening Chronic Kidney Disease (CKD) in an Age-Stratified General Population, 19(6), 688–692.
- Robles, N. R., e Hernandez-Gallego, R. (2012). Blood Pressure in Renal Disease: How to Accomplish the Goal? *Cardiovascular Therapeutics*, 30(4), 193–198. doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00260.x
- Rochon, P. (2015). Drug prescribing for older adults. Disponível em <http://www.uptodate.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults>

- Russo, J. (2013). *Nefrotoxicidade Induzida por Fármacos: Caracterização da Realidade Hospitalar, Medidas Preventivas e Oportunidades de Intervenção*. Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.
- Salek, T., Vesely, P., e Bernatek, J. (2015). Estimated Glomerular Filtration Rate in Oncology Patients before Cisplatin Chemotherapy, *28*(4), 273–277.
- Sawhney, S., Fluck, N., Marks, a., Prescott, G., Simpson, W., Tomlinson, L., e Black, C. (2015). Acute kidney injury--how does automated detection perform? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1–9. doi.org/10.1093/ndt/gfv094
- Shahrbaf, F. G., e Assadi, F. (2015). Drug-induced renal disorders, *d*(3), 57–60. doi.org/10.12861/jrip.2015.12
- Shlipak, M. G., Matsushita, K., Ärnlöv, J., Inker, L. a, Katz, R., Polkinghorne, K. R., ... Gansevoort, R. T. (2013). Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *The New England Journal of Medicine*, *369*(10), 932–43. doi.org/10.1056/NEJMoa1214234
- Shoulders, B. R., Franks, a. S., Barlow, P. B., Williams, J. D., e Farland, M. Z. (2014). Impact of Pharmacists' Interventions and Simvastatin Dose Restrictions. *Annals of Pharmacotherapy*, *48*(1), 54–61. doi.org/10.1177/1060028013511323
- Sociedade Portuguesa de Cardiologia. (2012). Como anda o Colesterol dos Portugueses? Consultado a 04-10-2015, disponível em <http://www.spc.pt/DL/Home/fm/SPCARDIOLOGIA.pdf>
- Stegemann, S., Ecker, F., Maio, M., Kraahs, P., Wohlfart, R., Breitzkreutz, J., ... Broegmann, B. (2010). Geriatric drug therapy: Neglecting the inevitable majority. *Ageing Research Reviews*, *9*(4), 384–398. doi.org/10.1016/j.arr.2010.04.005
- Szopa, M., Kapusta, M., Matejko, B., Klupa, T., Koblik, T., Kiec-Wilk, B., ... Malecki, M. T. (2015). Comparison of Glomerular Filtration Rate Estimation from Serum Creatinine and Cystatin C in HNF1A-MODY and Other Types of Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, 1–5. doi.org/10.1155/2015/183094

- Tannock, L. (2013). Estimated glomerular filtration rate (eGFR), 25(OH) D3, chronic kidney disease (CKD), the MYH9 (muosin heavy chain 9) gene in old and very elderly people. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(2), 1689–1699. doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004
- Temimovic, R., Rasic, S., e Muslimovic, A. (2015). High Prevalence of Early Chronic Kidney Disease in High Risk Outpatients. *Materia Socio Medica*, 27(2), 79. doi.org/10.5455/msm.2015.27.79-82
- Tiong, H. Y., Huang, P., Xiong, S., Li, Y., Vathsala, A., e Zink, D. (2014). Drug-induced nephrotoxicity: Clinical impact and preclinical in vitro models. *Molecular Pharmaceutics*, 11(7), 1933–1948. doi.org/10.1021/mp400720w
- Tonelli, M., e Wanner, C. (2013). Lipid management in chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2013 clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine*, 160(3), 182–189. doi.org/10.7326/M13-2453
- Tsimihodimos, V., Mitrogianni, Z., e Elisaf, M. (2011). Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 5(V1d1), 41–8. doi.org/10.2174/1874192401105010041
- Vaes, B., Beke, E., Truyers, C., Elli, S., Buntinx, F., Verbakel, J. Y., ... Van Pottelbergh, G. (2015). The correlation between blood pressure and kidney function decline in older people: a registry-based cohort study. *BMJ Open*, 5(6), e007571. doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007571
- Viollet, B., Guigas, B., Garcia, N. S., Leclerc, J., Foretz, M., e Andreelli, F. (2012). Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science*, 122(6), 253–270. doi.org/10.1042/CS20110386
- Walker, R., e Whittlesea, C. (2012). *Clinical pharmacy and therapeutics. Trends in Pharmacological Sciences* (5ª Edição). Elsevier. doi.org/10.1016/S0165-6147(00)88981-6

- Wang, C., Deng, W.-J., Gong, W.-Y., Zhang, J., Tang, H., Peng, H., ... Lou, T. (2015). High Prevalence of Isolated Nocturnal Hypertension in Chinese Patients With Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Heart Association*, 4(6), e002025–e002025. doi.org/10.1161/JAHA.115.002025
- Wooten, J. M. (2012). Pharmacotherapy Considerations in Elderly Adults. *Southern Medical Journal*, 105(8), 437–445. doi.org/10.1097/SMJ.0b013e31825fed90
- Wooten, J. M. (2015). Rules for Improving Pharmacotherapy in Older Adult Patients: Part 1 (Rules 1–5). *Southern Medical Journal*, 108(2), 97–104. doi.org/10.14423/SMJ.00000000000000243
- Yayla, M. E., Bilge, U., Binen, E., e Keskin, A. (2013). The use of START/STOPP criteria for elderly patients in primary care. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 165873. doi.org/10.1155/2013/165873

Anexos

Anexo I – Causas de Insuficiência Renal Aguda (Green et al., 2005).

Insuficiência Pré-renal

Contração do volume

Hipotensão

Insuficiência cardíaca (grave)

Insuficiência hepática

Insuficiência Renal

Necrose tubular aguda (isquemia prolongada; agentes nefrotóxicos; como metais pesados, aminoglicosídeos, contraste radiográfico)

Lesão arteriolar

Hipertensão arterial acelerada

Vasculite

Transtorno microangiopático (púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico-urémico)

Glomerulonefrite

Nefrite intersticial aguda (fármaco-induzida)

Lama ou deposição intra-renal (ácido úrico, mieloma)

Êmbolos de colesterol (em especial após procedimento arterial)

Insuficiência Pós-renal

Obstrução ureteral (coágulo, cálculo, papilas descamadas, compressão externa)

Obstrução da saída urinária (bexiga neurogénica, hipertrofia da próstata, carcinoma, cálculos, coágulo, estenose uretral)

Anexo II – Classificação dos factores de risco da Doença Renal Crónica (Martínez-Castelao et al., 2014).

Susceptibility factors: increase the possibility of renal damage

Old age
Family history of CKD
Reduced renal mass
Light weight upon birth
Black population and other ethnic minorities
High blood pressure
Diabetes
Obesity
Low socioeconomic level

Initiating factors: directly initiate renal damage

Autoimmune diseases
Systemic infections
Urinary infections
Kidney stones
Obstruction of the lower urinary tract
Nephrotoxic drugs, mainly NSAIDs
High blood pressure
Diabetes

Progression factors: aggravate renal damage and accelerate renal function deterioration

Persistent proteinuria
Poorly controlled high blood pressure
Poorly controlled diabetes
Smoking
Dyslipidaemia
Anaemia
Associated cardiovascular disease
Obesity

End-stage factors: increase morbidity and mortality in renal failure

Low dialysis dose (Kt/V)^a
Temporary vascular access for dialysis
Anaemia
Hypoalbuminaemia
Late referral to Nephrology

NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, CKD: chronic kidney disease.

^aKt/V: K = urea clearance in the dialyser, t = time, V = urea distribution volume. The resulting figure is used to quantify the sufficiency of dialysis dose.

Anexo III – Classificação da Doença Renal Crônica baseada na presença ou ausência de doença sistêmica e da localização da patologia anatômica do rim (Journal of the International Society of Nephrology, 2013).

	Examples of systemic diseases affecting the kidney	Examples of primary kidney diseases (absence of systemic diseases affecting the kidney)
Glomerular diseases	Diabetes, systemic autoimmune diseases, systemic infections, drugs, neoplasia (including amyloidosis)	Diffuse, focal or crescentic proliferative GN; focal and segmental glomerulosclerosis, membranous nephropathy, minimal change disease
Tubulointerstitial diseases	Systemic infections, autoimmune, sarcoidosis, drugs, urate, environmental toxins (lead, aristolochic acid), neoplasia (myeloma)	Urinary-tract infections, stones, obstruction
Vascular diseases	Atherosclerosis, hypertension, ischemia, cholesterol emboli, systemic vasculitis, thrombotic microangiopathy, systemic sclerosis	ANCA-associated renal limited vasculitis, fibromuscular dysplasia
Cystic and congenital diseases	Polycystic kidney disease, Alport syndrome, Fabry disease	Renal dysplasia, medullary cystic disease, podocytopathies

Abbreviations: ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; CKD, chronic kidney disease, GN, glomerulonephritis

Genetic diseases are not considered separately because some diseases in each category are now recognized as having genetic determinants.

*Note that there are many different ways in which to classify CKD. This method of separating systemic diseases and primary kidney diseases is only one, proposed by the Work Group, to aid in the conceptual approach.

Anexo IV – Equações Cockcroft-Gault para o sexo masculino (Russo, 2013).

$$Cl_{Cr} = \frac{(140 - Idade) \times Peso}{72 \times P_{Cr}}$$

ClCr - Depuração da creatinina; Idade - em anos; Peso - em Kg; PCr - Creatinina sérica

Nota: Para o sexo feminino, utiliza-se um factor multiplicativo de 0,85.

Anexo V – Equações CKD-EPI e MDRD para obtenção da GFR (Martínez-Castelao et al., 2014).

CKD-EPI equation

White:

Females

$$\text{Creatinine } < 0.7 \text{ mg/dl eGFR} = 144 \times (\text{creatinine}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{age}}$$

$$\text{Creatinine } > 0.7 \text{ mg/dl eGFR} = 144 \times (\text{creatinine}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{age}}$$

Males

$$\text{Creatinine } > 0.9 \text{ mg/dl eGFR} = 141 \times (\text{creatinine}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{age}}$$

Black:

Females

$$\text{Creatinine } < 0.7 \text{ mg/dl eGFR} = 166 \times (\text{creatinine}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{age}}$$

$$\text{Creatinine } > 0.7 \text{ mg/dl eGFR} = 166 \times (\text{creatinine}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{age}}$$

Males

$$\text{Creatinine } < 0.9 \text{ mg/dl eGFR} = 163 \times (\text{creatinine}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{age}}$$

$$\text{Creatinine } > 0.9 \text{ mg/dl eGFR} = 163 \times (\text{creatinine}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{age}}$$

MDRD-IDMS equation

$$\text{eGFR} = 175 \times (\text{creatinine})^{-1.154} \times (\text{age})^{0.203} \times 0.742 \text{ (if female)} \\ \times 1.21 \text{ (if black)}$$

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration,
eGFR: estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73m²),
IDMS: isotope dilution mass spectrometry, MDRD: Modification
of Diet in Renal Disease.

Creatinine = serum creatinine concentration in mg/dl.
Age in years.

Anexo VI – Top 10 dos fármacos mais prescritos a idosos que necessitam de ajuste terapêutico
(Eppenga et al., 2015).

Drug	Dosing advice in renal impairment
1 - Furosemide	<p>10–30 ml/min</p> <p>Starting dose as in normal renal function.</p> <p>If necessary, increase the dose guided by effect and indication.</p> <p>In case the effect is inadequate,</p>
2 - Metformin	<p>30–50 ml/min</p> <p>Starting dose 2 × 500 mg metformin</p> <p>Then, increase the dose gradually to a standard maintenance dose.</p> <p>10–30 ml/min</p> <p>Contraindicated.</p>
3 - Hydrochlorothiazide	<p>10–30 ml/min</p> <p>Avoid hydrochlorothiazide</p>
4 - Enalapril	<p>30–50 ml/min</p> <p>Starting dose is 5 mg once daily.</p> <p>If necessary, increase the dose guided by clinical effect.</p> <p>If the prescriber is a general practitioner the maximum dose is 10 mg.</p> <p>If the prescriber is a specialized physician the dose may be higher.</p> <p>10–30 ml/min Starting dose is 2.5 mg once daily.</p> <p>If necessary, increase the dose guided by clinical effect.</p> <p>If the prescriber is a general practitioner the maximum dose is 5 mg.</p> <p>If the prescriber is a specialized physician the dose may be higher.</p>
5 -Perindopril	<p>30–50 ml/min</p> <p>If the prescriber is a general practitioner the maximum dose is 2 mg.</p> <p>If the prescriber is a specialized physician the dose may be higher.</p> <p>10–30 ml/min</p> <p>If the prescriber is a general practitioner the maximum dose is 2 mg every 48 h.</p>

	If the prescriber is a specialized physician the dose may be higher.
6 - Digoxin	10–50 ml/min After digitalization, the starting dose is 0.125 mg once daily. Then, dose adjustment guided by clinical effect.
7 - Bumetanide	10–30 ml/min Starting dose as in normal renal function. If necessary, increase the dose to a maximum of 10 mg per day.
8 - Bisoprolol	10–30 ml/min Starting dose 50 % of the dose as in normal renal function If necessary, increase the dose to a maximum of 10 mg per day.
9 - Alendronic Acid	10–30 ml/min Use is not recommended.
10 - Spironolacton	10–50 ml/min Monitor serum potassium levels regularly

* These prescription data were obtained from the Dutch “Foundation for Pharmaceutical Statistics (SFK)” in 2012