



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**CARLA DANIELA MOTA LONGRAS**

**MEDICAÇÃO POTENCIALMENTE INAPROPRIADA EM  
IDOSOS: FISIOPATOLOGIA E MÉTODOS DE  
PREVENÇÃO DE NEFROTOXICIDADE**

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**PROFESSOR DOUTOR RUI MANUEL BAPTISTA ALVES**

**PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO**

**MARÇO/2016**

**MEDICAÇÃO POTENCIALMENTE INAPROPRIADA EM IDOSOS:  
FISIOPATOLOGIA E MÉTODOS DE PREVENÇÃO DE  
NEFROTOXICIDADE**

**Carla Daniela Mota Longras<sup>1</sup>**

**Rui Manuel Baptista Alves<sup>2,3</sup>**

**Manuel Teixeira Marques Veríssimo<sup>2,4,5</sup>**

- 1. Mestrado Integrado em Medicina - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal**
- 2. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal**
- 3. Serviço de Nefrologia– Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal**
- 4. Serviço de Medicina Interna– Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal**
- 5. Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**

## Índice

Resumo.....	5
Abstract .....	7
Introdução.....	10
Materiais e métodos .....	11
Resultados .....	13
1. Fisiopatologia do envelhecimento renal .....	13
1.1. Alterações anatómicas .....	13
1.1.1. Alterações glomerulares .....	14
1.1.2. Alterações tubulo-intersticiais .....	15
1.1.3. Modificações vasculares .....	16
1.2. Alterações funcionais .....	18
1.2.1. Alterações da função renal .....	18
1.3. Fatores associados ao envelhecimento renal.....	22
1.3.1. Género .....	22
1.3.2. Stress oxidativo .....	24
1.3.3. Fatores genéticos .....	25
1.3.4. Inflamação crónica .....	28
1.3.5. Angiotensina II .....	29
2. Mecanismos de aumento da suscetibilidade a complicações nefrológicas resultantes da terapêutica farmacológica nos idosos .....	29
2.1. Alteração da capacidade de proliferação celular .....	30
2.2. Medicação e alterações farmacocinéticas com o envelhecimento .....	38
2.3. Medicação e alterações farmacodinâmicas com o envelhecimento.....	42
2.4. Desequilíbrio entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores renais nos idosos .....	44
2.4.1. Diminuição da atividade do SRA e aumento da capacidade de resposta aos componentes do SRA.....	45
2.4.2. Aumento da expressão e da resposta a endotelina.....	47
2.4.3. Hiperprodução do fator ativador de plaquetas.....	47
2.4.4. ON e aumento da produção de ROS.....	49
3. A maior incidência de LRA devido a nefrotoxicidade em idosos .....	52
4. Medidas gerais de prevenção do envelhecimento renal .....	54
4.1. Restrição calórica.....	54
4.2. Expressão do gene Klotho .....	59
4.3. Intervenção nutricional .....	59

4.4. Antagonistas do SRAA .....	60
4.5. Controlo da pressão arterial .....	60
4.6. Controlo dos fatores metabólicos e antioxidantes naturais .....	60
5. Medidas de prevenção da nefrotoxicidade baseadas nas alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas no envelhecimento - a importância da TFG estimada.....	61
5.1. Critérios usados para prevenir LRA em idosos .....	64
5.2. A TFG estimada na prevenção da nefrotoxicidade em idosos.....	65
6. Principais agentes de nefrotoxicidade: fisiopatologia e prevenção .....	68
6.1. Contrastes iodados de utilização em radiologia.....	68
6.1.1. Mecanismo da nefrotoxicidade por meio de contraste .....	70
6.1.2. Fatores de risco para nefrotoxicidade por meio de contraste .....	70
6.1.3. Prevenção da nefropatia induzida por contraste .....	71
6.2. AINEs .....	75
6.2.1. Mecanismo de nefrotoxicidade por AINEs .....	75
6.2.2. Fatores de risco para a nefrotoxicidade por AINEs.....	77
6.2.3. Prevenção da nefrotoxicidade pelos AINEs .....	77
6.3. Antibióticos e antivirais .....	78
6.3.1. Aminoglicosídeos .....	80
6.3.1.1. Mecanismo de nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos .....	80
6.3.1.2. Fatores de risco associados à nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos .....	81
6.3.1.3. Prevenção da nefrotoxicidade causada por aminoglicosídeos.....	81
6.3.2. Anfotericina B .....	82
6.3.2.1. Mecanismo de nefrotoxicidade por Anfotericina B .....	82
6.3.2.2. Prevenção da nefrotoxicidade por Anfotericina B .....	82
6.3.3. Vancomicina.....	83
6.3.3.1. Mecanismo da nefrotoxicidade por vancomicina.....	83
6.3.3.2. Fatores de risco para nefrotoxicidade por vancomicina .....	83
6.3.3.3. Prevenção da nefrotoxicidade por vancomicina.....	83
6.3.4. Agentes antivirais .....	84
6.4. Metotrexato .....	84
6.5. Outros agentes quimioterápicos .....	85
Discussão e conclusão .....	86
Agradecimentos.....	91
Bibliografia.....	92

## **Resumo**

**Introdução:** Durante o século passado a esperança de vida aumentou substancialmente levando a um aumento significativo do número de pessoas idosas. Estima-se que em 2025 haverá mais de 800 milhões de pessoas com mais de 65 anos em todo o mundo. Este envelhecimento da população e o conseqüente aumento da prevalência de doenças crônicas conduziram a uma polimedicação e a um recurso a fármacos potencialmente inapropriados. Os idosos, caracteristicamente, apresentam alterações anatómicas e funcionais que condicionam a farmacodinâmica e a farmacocinética dos fármacos, com uma maior suscetibilidade a reações adversas a medicamentos, sendo por isso, um grupo de risco elevado. Os objetivos deste artigo foram compreender as alterações anatómicas e funcionais características do processo de envelhecimento renal; clarificar os principais mecanismos de nefrotoxicidade; perceber as suscetibilidades que levam à nefrotoxicidade em idosos; identificar os principais causadores de nefrotoxicidade e procurar formas de prevenção da nefrotoxicidade naquela população.

**Materiais e métodos:** Foi efetuada uma revisão de bibliografia publicada entre 2001 e 2015 e disponível no sítio da Internet da PubMed. Acedi a alguns artigos de publicação mais antiga para abordar alguns estudos importantes realizados nesses anos (artigos dos anos 1983, 1989, 1996, 1997, 1998 e 2000) e alguma informação foi obtida do livro *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19<sup>th</sup> Edition*, e do capítulo *Patologia Nefrológica e envelhecimento* do livro *Geriatría fundamental Saber e Praticar*.

**Resultados:** Apresenta-se uma visão geral da fisiopatologia, epidemiologia, causas, medidas de prevenção geral do envelhecimento e medidas específicas de prevenção da

nefrotoxicidade disponíveis, bem como os avanços recentes nesta área. De acordo com os estudos publicados, a reação adversa mais importante associada a fármacos em idosos é a lesão renal aguda nefrotóxica. Sendo os principais agentes associados: meios de contraste, anti-inflamatórios não esteróides, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antibióticos (nomeadamente aminoglicosídeos, anfotericina B e vancomicina), agentes antivirais (como aciclovir) e agentes quimioterápicos (sobretudo com metotrexato e cisplatina). Relativamente à prevenção de efeitos nefrotóxicos, primeiramente foram avançadas medidas gerais de prevenção do envelhecimento, nomeadamente, a restrição calórica, o controlo da pressão arterial e dos fatores metabólicos, os agonistas PPAR- $\gamma$  e os antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Posteriormente, foi referida a importância da taxa de filtração glomerular estimada em todos os idosos como medida inicial para prevenção dos efeitos nefrotóxicos e como orientação da decisão a tomar em relação à necessidade de ajustamento das doses e à realização ou não de exames de diagnóstico com administração de meios de contraste. Por fim, são apresentadas medidas gerais de prevenção da nefrotoxicidade como a otimização do estado hemodinâmico, a expansão do volume sanguíneo de forma adequada usando fluidos isotónicos, o uso de fármacos nefrotóxicos em idosos apenas quando indispensável e, caso necessário, ajustamento das doses consoante a taxa de filtração glomerular estimada e monitorização terapêutica dos fármacos potencialmente nefrotóxicos. Sendo que para exposições a fármacos nefrotóxicos específicos, estratégias preventivas etiologia-específicas podem ser usadas segundo os estudos que têm sido publicados.

**Discussão e Conclusão:** Concluiu-se que a decisão terapêutica deve ser tomada de forma individualizada, tendo em conta as comorbilidades dos idosos, a sua história medicamentosa, bem como a taxa de filtração glomerular estimada. Entre todas as medidas propostas as que se mostraram mais consensuais foram: o uso de contraste com baixa

osmolaridade ou isoosmolar e em baixo volume e uma hidratação intravenosa com soro salino ou bicarbonato de sódio na prevenção da nefropatia induzida por contraste, uma história completa da medicação para evitar interações medicamentosas, um ajuste das doses à taxa de filtração glomerular estimada e uma monitorização dos níveis de fármaco ao administrar antibióticos. São vários os estudos realizados sobre a temática de envelhecimento e a sua maior suscetibilidade a nefrotoxicidade, porém, ainda não se conhecem as medidas preventivas “ótimas” a aplicar. Há necessidade de realização de estudos randomizados de elevada qualidade que avaliem o uso das novas medidas preventivas apresentadas para idosos, para que se possa proceder a recomendações definitivas, bem como de realização de estudos a longo prazo, que são importantes para definição de possíveis efeitos não conhecidos até agora.

**Palavras-Chave:** nefrotoxicidade, envelhecimento renal, idosos, prevenção, taxa de filtração glomerular estimada.

## **Abstract**

**Introduction:** Over the last century, life expectancy increased substantially leading to a significant increase of elderly people. By 2025, it is expected that more than 800 million people worldwide will be over 65. Population ageing and subsequent increase of chronic illnesses led to multiple medication and use of potentially inadequate drugs. Elderly people feature typical anatomic and functional changes that influence drug pharmacodynamics and pharmacokinetics, and are more likely to experience adverse reactions to medicine therefore being a high risk group. This paper aims to understand anatomic and functional changes that characterize renal ageing process; clarify main nephrotoxicity mechanisms; understand proneness to nephrotoxicity in elderly people; identify main nephrotoxicity causes and search for ways to prevent nephrotoxicity among that same population.

**Materials and methods:** It was performed a bibliographical review of contents published between 2001 and 2015 and available at PubMed. Older papers to address some important studies performed in those years were used (1983, 1989, 1996, 1997, 1998 e 2000). Some information from the book *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19<sup>th</sup> Edition*, and the chapter *Patologia Nefrológica e envelhecimento* from the book *Geriatría fundamental Saber e Praticar* were used.

**Results:** This paper presents an overview of pathophysiology, epidemiology, causes, general measures to prevent ageing and available specific measures to prevent nephrotoxicity, as well as recent developments in this field. According to published studies, the most important adverse reaction associated to drugs in elderly people is nephrotoxic acute renal injury with the main agents associated being: contrast agents, non-steroid anti-inflammatory drugs, angiotensin converting enzyme inhibitors, antibiotics (namely, aminoglycosides, amphotericin B and vancomycin), antiviral agents (like acyclovir) and chemotherapy agents (mainly methotrexate and cisplatin). At first, general measures for the prevention of ageing were suggested regarding prevention of nephrotoxic effects. These were calorie restriction, blood pressure and metabolic factors monitoring, PPAR- $\gamma$  agonists and renin-angiotensin-aldosterone system antagonists. Then, the importance of estimated glomerular filtration rate in elderly people was further referred an initial measure to prevent nephrotoxic effects and to guide the decision to be made regarding the requirements for dose adjustments and performing or not performing diagnostic examinations using contrast agents. Lastly, this paper presents general measures to prevent nephrotoxicity, like hemodynamic status optimization, appropriate volume expansion using isotonic fluids, nephrotoxic drugs use in elderly people only in cases where it is strictly necessary and, if appropriate, dose adjustment depending on estimated glomerular filtration rate and therapeutic monitoring of potentially nephrotoxic drugs. In cases of exposure to specific nephrotoxic drugs and

according to published studies, preventive etiological specific strategies can be used.

**Discussion and Concluding Remarks:** The main conclusion of this paper is that the therapeutic decision should be individualized, taking into account elderly people comorbidity, their medicine history, and the estimated glomerular filtration rate. Among all suggested measures, the most consensual were: the use of low osmolarity or iso-osmolar contrasts in small volumes and intravenous hydration with saline or sodium bicarbonate solution to prevent contrast-induced nephropathy, a full medicine history to prevent drug interactions, adjustment of doses to estimated glomerular filtration rate and monitoring drug levels when administering antibiotics. There are several studies performed that address the theme of ageing and its higher proneness to nephrotoxicity, however, there are no known “optimal” preventive measures to be applied. There is the need to perform high quality randomized studies which assess the use of these new preventive measures presented for the elderly people, in order to proceed to definitive recommendations and long-term studies which are important to establish potential effects unknown to date.

**Keywords:** nephrotoxicity, renal ageing, elderly people, prevention, estimated glomerular filtration rate.

## **Introdução**

Durante o século passado a esperança de vida aumentou substancialmente levando a um aumento significativo do número de pessoas idosas. Estima-se que em 2025 haverá mais de 800 milhões de pessoas com mais de 65 anos em todo o mundo. Este envelhecimento da população e o conseqüente aumento da prevalência de doenças crônicas conduziram a uma polimedicação e a um recurso a fármacos potencialmente inapropriados em idosos, definidos como produtos cujo risco da sua utilização é superior ao potencial benefício podendo causar problemas evitáveis ou preveníveis. A população idosa consome um maior número de fármacos, possui múltiplas comorbidades e, caracteristicamente, apresenta alterações anatómicas e funcionais que condicionam a farmacodinâmica e a farmacocinética dos fármacos, com um risco elevado de descompensação biológica e uma maior suscetibilidade a reações adversas a medicamentos, sendo por isso, um grupo de risco elevado. O problema da prescrição potencialmente inapropriada em idosos tem sido documentado nos EUA/Canadá, em diversas estruturas e, mais recentemente, na Europa, usando os Critérios de Beers para avaliar a prevalência e fatores associados. Outros instrumentos como os critérios STOPP e START foram desenvolvidos para melhorar a prescrição medicamentosa em idosos. Porém, apesar de estes critérios ajudarem a reduzir os casos de prescrição potencialmente inapropriada, não são suficientes.

O rim é especialmente sensível ao processo de envelhecimento no qual as alterações anátomo-funcionais que ocorrem determinam uma diminuição da função renal e podem condicionar nefrotoxicidade devido à concentração elevada do fármaco no tecido renal, ou da maior sensibilidade fisiológica ou bioquímica do rim a estas substâncias. A lesão renal aguda é uma complicação comum que se desenvolve em cerca de 5% a 7% dos pacientes hospitalizados por ano e a mortalidade em idosos pode ser superior a 50% pelo que é um

importante problema de saúde pública. A relação entre a lesão renal aguda e a população idosa foi estabelecida há vários anos, mas o interesse nesta área aumentou drasticamente e tem sido objeto de vários estudos recentes. Um grande número de estudos tem demonstrado a associação do envelhecimento a um risco aumentado de lesão renal aguda.

Os objetivos deste artigo são: compreender as alterações anatómicas e funcionais características do processo de envelhecimento renal; clarificar os principais mecanismos de nefrotoxicidade; perceber as suscetibilidades que levam à nefrotoxicidade em idosos; identificar os principais causadores de nefrotoxicidade e procurar formas de prevenção da nefrotoxicidade na população idosa.

Prevê-se que com o envelhecimento da população a incidência desta problemática tenderá a ser cada vez maior, sendo, por isso, necessária a implantação de métodos preventivos que permitam uma prestação de serviços de saúde mais eficaz e espera-se, deste modo, uma melhoria da qualidade de vida da população idosa.

## **Materiais e métodos**

A maioria dos artigos selecionados para esta revisão foi obtida mediante pesquisa nos sítios da Internet da PubMed, utilizando como palavras-chave *aging kidney, nephrotoxicity in elderly, major mechanisms of nephrotoxicity, prevalence nephrotoxicity in elderly, incidence nephrotoxicity in elderly, main causes of nephrotoxicity in elderly, prevention of nephrotoxicity in elderly, beers, STOPP/START criteria, estimating glomerular filtration rate in elderly*. Foi utilizado como filtro de pesquisa a data das publicações, pelo que foram analisados artigos publicados nos últimos 15 anos (2001-2015), até Dezembro de 2015. A seleção baseou-se, fundamentalmente, numa primeira fase na leitura dos *abstract* dos vários

artigos e na data da sua publicação (sendo a grande maioria dos selecionados de publicação em 2014 e 2015), de forma a avaliar se os mesmos eram atuais e se abordavam claramente a temática em estudo e, posteriormente, na leitura integral dos artigos previamente selecionados que foram, então, agrupados por tópicos consoante a matéria discutida predominantemente. Entre os artigos escolhidos contam-se artigos científicos originais, artigos de revisão e algumas publicações em jornais. Porém, foi necessário aceder a alguns artigos de publicação mais antiga para abordar alguns estudos importantes realizados nesses anos (artigos dos anos 1983, 1989, 1996, 1997, 1998 e 2000). Para além destes artigos, alguma informação foi obtida do livro *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19<sup>th</sup> Edition*, e do capítulo *Patologia Nefrológica e envelhecimento* do livro *Geriatría fundamental Saber e Praticar*.

## **Resultados**

### **1. Fisiopatologia do envelhecimento renal**

Dois grupos de teorias tentaram explicar a biologia da longevidade, as teorias estocásticas e as teorias chamadas sistémicas. As teorias estocásticas procuram demonstrar o envelhecimento com base em lesões provocadas ao acaso. As teorias sistémicas, por sua vez, envolvem diversos fatores de natureza metabólica, genética e imunológica. Atualmente admite-se uma complementaridade entre estas teorias. É fulcral reconhecer que o envelhecimento renal fisiológico se caracteriza por uma diminuição da adaptação da resposta renal às perturbações de homeostasia. Estima-se que as pessoas com mais de 65 anos constituam cerca de 7% da população mundial e, de acordo com os census de 2011, em Portugal a população com 65 ou mais anos constituia cerca de 19% da população total (1). Sendo previsível que em 2025 a população com mais de 65 anos represente cerca de 20% da população, torna-se muito importante uma reflexão sobre estes cuidados (2).

Este “envelhecimento” da população mundial torna cada vez mais importante abordar o processo de envelhecimento a nível renal que se associa a alterações na morfologia (Figura 1) e a uma diminuição da função, conferindo uma maior suscetibilidade a fatores exógenos de que são exemplo os fármacos (3).

#### **1.1. Alterações anatómicas**

Quanto às mudanças anatómicas macroscópicas, o rim humano atinge um tamanho máximo na quarta década de vida, diminuindo a partir daí cerca de 10% a cada 10 anos, com tendência para esta diminuição ser maior no sexo masculino. A diminuição de tamanho relaciona-se com a diminuição progressiva da massa renal, mais pronunciada do córtex renal relativamente à medula (massa de >400 g durante a 3<sup>a</sup>/4<sup>a</sup> décadas de vida que diminui para

<300g na 9ª década), e perda de nefrônios funcionais (3-6). O volume renal mantém-se com o envelhecimento por hipertrofia dos glomérulos ainda funcionais, “hipertrofia compensatória” (4). Foram também detetadas em imagens de TAC renal calcificações no parênquima renal e aumento da prevalência de quistos renais simples (6).

### **1.1.1. Alterações glomerulares**

Com o envelhecimento, o número de glomérulos funcionais diminui, enquanto que a proporção de glomérulos escleróticos e hialinos aumenta (3,6,7). Existe predominantemente glomeruloesclerose segmentar e focal e mais raramente glomeruloesclerose global. Estudos do envelhecimento renal realizados utilizando como modelos experimentais ratos, que mostram semelhanças histológicas com os humanos, demonstraram uma associação entre hipertrofia glomerular e consequente glomeruloesclerose, sendo a sua percentagem maior quando se avaliam em doentes com comorbilidades como diabetes e hipertensão (3).

Pode ser constatada uma diminuição do tamanho de glomérulos corticais intatos e uma “hipertrofia compensatória” dos glomérulos justamedulares. A glomeruloesclerose associa-se a espessamento da membrana basal glomerular (MBG), perda progressiva de ansas capilares, expansão mesangial e a fibrose periglomerular. Consequentemente, a fibrose periglomerular, também designada de “glomérulos atubulares”, bloqueia a passagem da cápsula de Bowman para o lúmen tubular proximal (8-10). A glomeruloesclerose puramente atribuída ao envelhecimento é um processo multifatorial que deve ser suspeitada na presença de infiltrado no interstício renal, sem outras alterações características típicas de pacientes hipertensivos ou diabéticos (6,10).

A hipótese de Brenner do envelhecimento renal, apresentada em 1982 (11), defende que a alteração da hemodinâmica glomerular aumenta o fluxo plasmático renal e a pressão intracapilar levando a glomeruloesclerose. Deste modo, os glomérulos poupados são hiperperfundidos e hipertrofiados, o que permite manter a taxa de filtração glomerular (TFG). Contudo, ao longo do tempo, este processo deixa de ser viável devido à hipertensão glomerular que acompanha esta hiperperfusão (10).

Ao nascimento a prevalência de glomeruloesclerose é inferior a 5%, aumentando para 10 a 30% dos glomérulos aos 80 anos (8).

A densidade glomerular (número de glomérulos por área de córtex renal), com a existência de menos de 10 % de glomeruloesclerose, diminui com o aumento do tamanho dos glomérulos (4,10,12). Quando a glomeruloesclerose é superior a 10 %, a densidade aumenta devido também a maior atrofia tubular (4,12). Verifica-se ainda que as células mesangiais e as células endoteliais diminuem a partir da quinta década de vida. Os podócitos com a hipertrofia glomerular, não aumentam de número, mas hipertrofiados (4,10,13). Em jovens a densidade de podócitos é de cerca de  $> 300$  por  $10^6 \mu\text{m}^3$  e diminui para  $< 100$  por  $10^6 \mu\text{m}^3$  aos 70-80 anos com a hipertrofia dos podócitos (5,14).

### **1.1.2. Alterações tubulo-intersticiais**

A lesão tubulo-intersticial afeta principalmente a medula externa e os raios medulares apresentando dilatação e atrofia tubular, infiltração de células mononucleares e fibrose intersticial (8).

A diminuição do tamanho renal, já anteriormente referida, deve-se a perda dos glomérulos, mas também a enfarte, cicatriz e fibrose, que ocorre com o envelhecimento. Neste

processo verifica-se inflamação intersticial e ativação de fibroblastos com infiltração de miofibroblastos e macrófagos (4).

É possível observar atrofia tubular com adelgaçamento do epitélio tubular, bem como uma dilatação tubular, designada “tiroidização” (15). Há diminuição do número de túbulos, diminuição do volume e aumento dos divertículos no túbulo contornado distal e no túbulo coletor, os quais são possíveis precursores de quistos simples que promovem crescimento bacteriano, contribuindo para infecções frequentes em idosos (3,10,15).

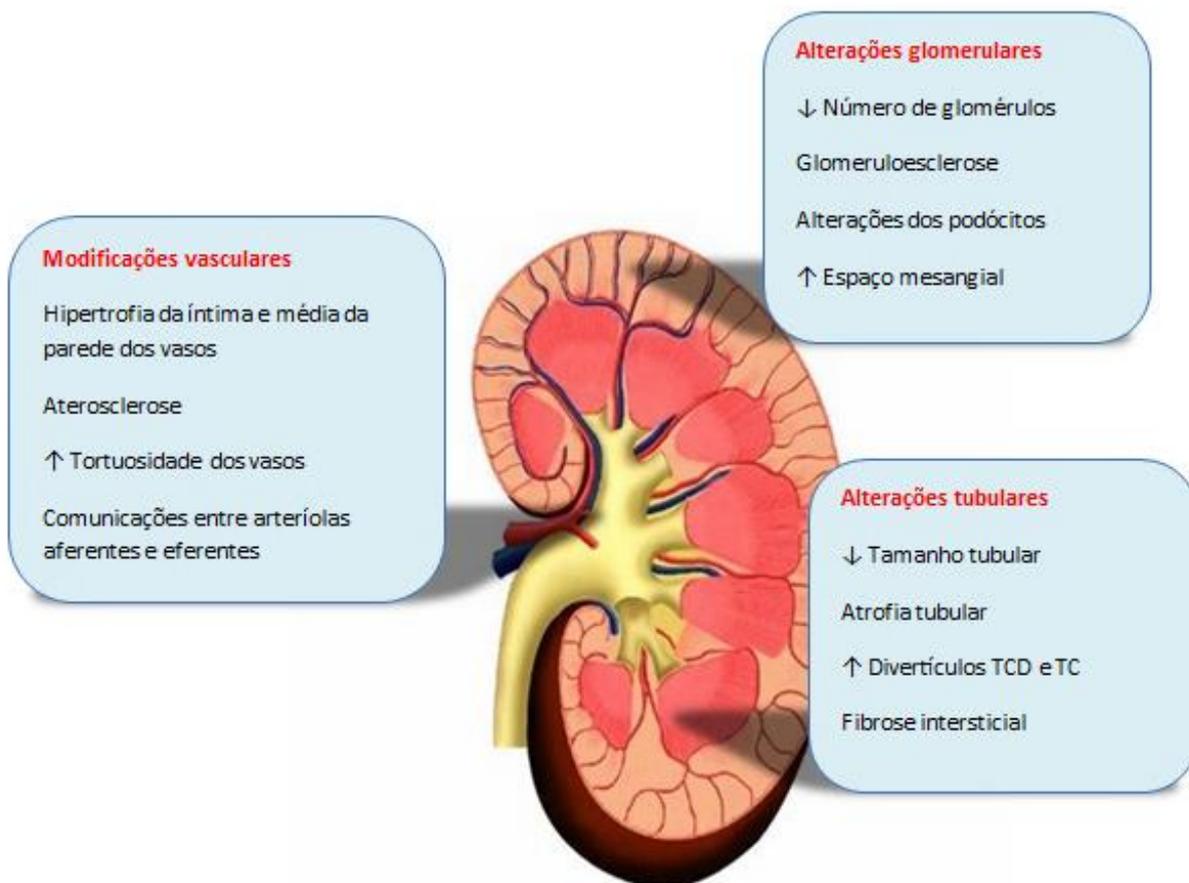
O volume intersticial, por sua vez, aumenta com a idade associado à fibrose intersticial. Sendo ainda de referir um aumento de depósitos de colagénio (tipos I e III) associados a aumento da expressão de genes relacionados com fibrose, incluindo fibronectina e TGF-Beta (4,15).

### **1.1.3. Modificações vasculares**

As mudanças estruturais na vascularização renal, tais como espessamento da íntima das pequenas artérias e hipertrofia da média das artérias de médio calibre, arterioesclerose e lesões de aterosclerose, observadas no envelhecimento renal são similares às que ocorrem em outros órgãos (1,6). O envelhecimento leva à formação de depósitos hialinos no interior das paredes dos vasos podendo levar a obliteração do lúmen dos vasos associados com glomeruloesclerose, principalmente no córtex. As artérias arqueadas tornam-se mais anguladas e irregulares e as interlobulares mais tortuosas mesmo na ausência de hipertensão, mas estando aumentadas na sua presença. Constatam-se também diversas arteríolas aferentes e eferentes a comunicar diretamente devido à perda dos seus glomérulos, particularmente a

nível justamedular (3,4,6,10,16). O fluxo sanguíneo renal (FSR) diminui no córtex renal enquanto que na medula se mantém bem preservado (6).

**Figura 1-** Principais alterações anatómicas do envelhecimento renal.



Abreviaturas: TCD- Túbulo contornado distal. TC- Túbulo coletor.

## **1.2. Alterações funcionais**

### **1.2.1. Alterações da função renal**

Quanto à função glomerular, pensa-se que por volta dos 30 anos a taxa de filtração glomerular (TFG) diminui cerca de  $1\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2/\text{ano}$ , atingindo aos 90 anos uma TFG de cerca de  $65\text{ ml}/\text{min}$  (3,10,16). Contudo este conceito tem sido mudado, tendo sido relatada uma grande variabilidade da evolução da TFG, havendo uma aceleração de perda de função renal quando o envelhecimento se associa a hipertensão arterial ou a baixo colesterol HDL (3). Muitos estudos sobre declínio da função renal foram realizados e, de uma forma geral, documentaram que a função renal diminui com o envelhecimento, mas que ainda assim cerca de um terço dos idosos mantém a sua TFG constante (Quadro 1) (6,10).

Nos idosos a produção de creatinina diminui com a idade e a sua secreção nos túbulos renais aumenta. Desta forma, apesar da redução da TFG nos rins dos idosos, o nível sérico de creatinina mantém-se inalterado, o que se torna numa limitação para o seu uso como marcador de função renal (10,17). E apesar da redução da TFG no envelhecimento, este demonstra também um nível sérico de ureia normal pelo aumento da excreção urinária de ureia (17).

**Quadro 1:** Estudos do declínio da função renal com a idade.

Autor	Ano	Métodos	Resultados
Davids and Sock	1950	-Análise transversal de uma população de 70 homens com idades entre 25-89 anos, incluindo indivíduos saudáveis e doentes hospitalizados - TFG medida por inulina	<b>Declínio linear de 46 % da TFG medida</b> 123 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> (aos 30 anos) para 65 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> (aos 89 anos)
Smith	1951	-Análise transversal da população geral - Função renal medida como clearance de ureia	<b>Diminuição da clearance da ureia de 100% aos 30 anos para 55% aos 89 anos</b>
Rowe et al.	1976	-Análise transversal de 548 homens entre os 20 e os 80 anos de BLSA - TFG estimada por clearance de creatinina	<b>Declínio progressivo (31%) da TFG estimada</b> de 140 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> (aos 30 anos) para 97 (aos 80) mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
Lindeman et al.	1985	-Estudo prospetivo de 254 homens com idades entre 20 a 80 anos sem doença renal de BLSA seguidos por 5 a 14 anos. -TFG estimada por clearance de creatinina	<b>A diminuição média da TFG estimada foi de 0,75 ml/min/ano</b> Mudanças anuais de TFG estimada foram diferentes entre a classe com idade entre 20-39 (0,63 mL/min/ano) e nos de 40-80 (1,51 mL/min/ano) <b>36% dos estudados não tinham diminuição da função renal</b> <b>Um pequeno grupo de pacientes mostra aumento da clearance com a idade</b>
Feinfeld et al.	1995	-Estudo prospetivo de 141 indivíduos muito idosos durante 6 anos -Função renal avaliada por BUN e creatinina sérica	<b>Pequeno mas significativo declínio em BUN e creatinina</b> aos 3 anos, que persiste aos 6 anos
Rule et al.	2004	-Análise retrospectiva de 365 potenciais dadores de rim vivos -TFG medida por iotalamato, TFG estimada por fórmulas de MDRD e Cockcroft-Gault	<b>Homens</b> que aos 20 anos tinham TFG estimada média de 129 ml/min, <b>diminuem este valor cerca de 4,6 mL/min/ década</b> <b>Mulheres</b> que aos 20 anos tinham uma TFG média de 123 mL/min, <b>diminuem cerca de 7,1 mL/min/ década</b>
Fehrman-Ekholm and Skeppholm	2004	-Análise transversal de 52 idosos “saudáveis” com idades entre os 70 e os 110 anos -TFG medida por iotalamato, TFG estimada por fórmulas de Cockcroft-Gault, MDRD e Walser	<b>TFG medida diminui aproximadamente 1,05 mL/min por ano</b> em pessoas muito idosas
Wetzels et al.	2007	-Estudo transversal de 3732 indivíduos “saudáveis” do Nijmegen Biomedical	<b>TFG estimada diminuiu 0,4 mL/min/ ano</b>

		Study, dos quais 869 eram idosos (>65 anos) -TFG estimada por MDRD	
Lauretani et al.	2008	-Análise transversal e prospetiva (3 anos de follow-up) de 931 adultos (≥65 anos) de InCHIANTI study. -TFG estimada por fórmula de Cockcroft-Gault	<b>TFG estimada diminuiu 2,6 mL/min/ ano</b>
Poggio et al.	2009	-Análise transversal prospetiva de 1057 doadores de rim -TFG medida por clearance de iotalamato	<b>TFG medida foi reduzida para 1,49±0,61 mL/min/ 1,73 m<sup>2</sup> por década</b>  Duplicação significativa na taxa de declínio da TFG em doadores com mais de 45 anos de idade, em comparação com os doadores mais jovens.
Rule et al.	2010	-Análise transversal de 1203 adultos doadores vivos de rim -TFG medida por clearance de iodotalamo -TFG estimada por fórmulas de MDRD e Cockcroft-Gault	<b>Redução de TFG medida de 6,3 mL/min por década</b>
Jiang et al.	2012	-Estudo prospetivo de 245 indivíduos de meia-idade e idosos saudáveis avaliados por mais de 5 anos -TFG estimada pela clearance da creatinina	TFG estimada diminuiu de 98,1 ± 15,6 para 90,4 ± 17,3 mL / min / 1,73 m <sup>2</sup>  <b>43 % dos participantes não apresentaram declínio na taxa de filtração glomerular durante o acompanhamento</b>

Adaptado de *Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands E, Zoccali C. The aging kidney revisited: A systematic review. Ageing Research Reviews. 2014;14:65-80.*

Abreviaturas: TFG- Taxa de Filtração Glomerular. BLSA- *Baltimore Longitudinal Study of Aging*. BUN- *Blood Urea Nitrogen*.

A nível funcional é de referir uma diminuição do FSR (que é cerca de 600 mL/min até aproximadamente à quarta década de vida, quando se inicia uma diminuição de cerca de 10% por década) (4,16,18,19), sendo esta diminuição mais acentuada no sexo masculino e também em hipertensos (8). Ocorre ainda um aumento da permeabilidade da MBG e proteinúria (4).

Geralmente os idosos mantêm a homeostase de eletrólitos e fluídos em condições normais, porém, em situações de stress existe desequilíbrio na capacidade de concentrar e diluir a urina, na carga de água excretada e um atraso da eliminação da carga de ácido (4,10). Existe uma concentração urinária mínima de apenas 92 mOsmol/kg em pessoas idosas, que em jovens era de 52 mOsmol/kg. A clearance de água livre máxima é também reduzida de 16,2 para 5,9 ml/min (17).

A vasopressina tem importantes funções na circulação e homeostase da água mediada pelos subtipos de recetores V1a (vascular), V1b (pituitário) e V2 (vascular e renal). A hormona antidiurética (ADH) tem principalmente ação em recetores V2 localizados na membrana basolateral das células principais renais. A ligação de ADH a estes recetores estimula AMPc/proteína cinase A, resultando num aumento de expressão apical de vasopressina reguladora de canais de água (AQP)-2 que regula a permeabilidade de água no túbulo coletor. Em adição a AQP2, ADH aumenta a fosforilação e o transporte do cotransportador  $\text{Na}^+ - \text{k}^+ - 2\text{Cl}^-$  (NKCC2) aumentando a reabsorção de sódio (20) e a consequente excreção do potássio (4). A ADH aumenta também a permeabilidade à ureia (transportadores UTA-1 e UTA-3) (20). Porém, no envelhecimento é observada uma diminuição da capacidade de concentração de urina que não pode ser explicada apenas pela diminuição de TFG e pela baixa libertação de ADH (que até geralmente está elevada), tendo sido demonstrada também uma diminuição de aquaporinas reguladas por vasopressina e dos transportadores de ureia e sódio renais (20). Estudos em ratos com idade avançada com recetores de ADH normais sugerem que a baixa regulação de recetores V2 em túbulos renais resulta num desequilíbrio funcional da capacidade de concentração renal (4). E a reabsorção

de água nos túbulos coletores também se deve a baixa abundância de aquaporinas 2 e 3 nos ratos com idade avançada (4).

A capacidade de produção de amónia reduz-se nos idosos e existe uma redução do transportador de ureia a nível da medula interna, que poderá resultar em diminuição da reabsorção de ureia e uma redução da osmolaridade da medula interna (4,16). Por sua vez, a medula renal hipotónica causa uma reduzida capacidade de concentração urinária máxima, predispondo os idosos a desidratação (16).

Relativamente ao sódio, nos idosos verifica-se uma redução da reabsorção de sódio na ansa de Henle ascendente, um nível baixo de aldosterona sérica e uma redução da resposta a aldosterona pelo túbulo coletor, o que conduz a perda de sódio (16–18). Verifica-se também uma baixa excreção de potássio devido aos baixos níveis de aldosterona e à resistência tubular, induzindo uma redução da secreção de potássio distal por células principais e um aumento da reabsorção de potássio por células intercaladas dos ductos papilares, predispondo à hipercaliémia (16–18).

### **1.3. Fatores associados ao envelhecimento renal**

#### **1.3.1. Género**

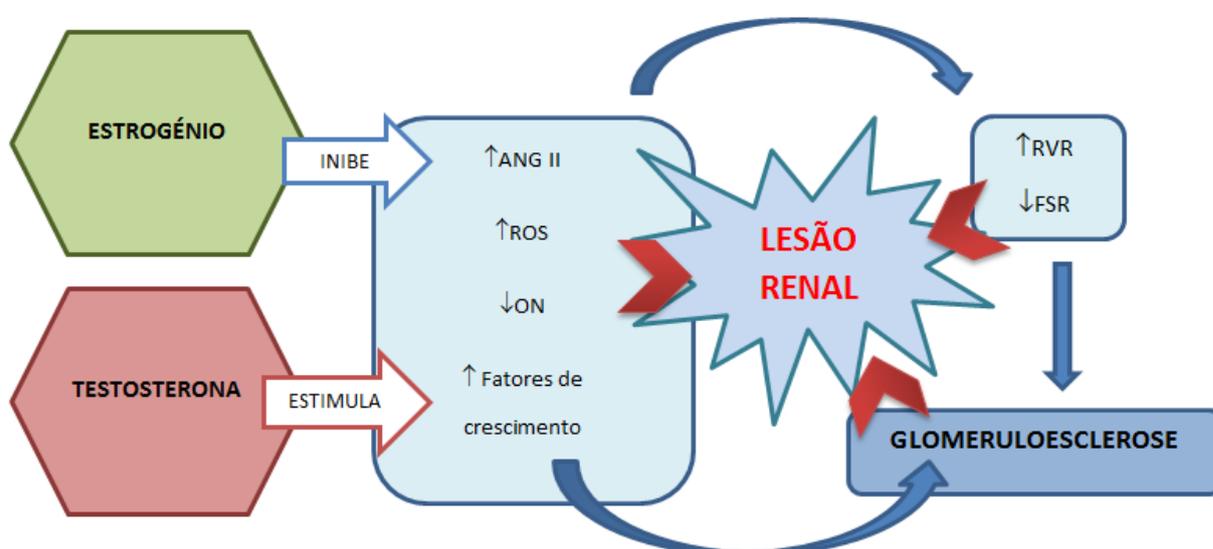
Os mecanismos subjacentes à diminuição da taxa de filtração renal com o envelhecimento são objeto de uma investigação intensa. Atualmente pensa-se que é uma manifestação da progressiva alteração vascular possivelmente associada ao efeito do stress oxidativo aumentado e encurtamento dos telómeros ou ao efeito de angiotensina II (Ang II). Contudo, a diminuição da TFG acelerada em modelos experimentais é androgénio-

dependente. De uma forma geral, apesar de ser um assunto controverso, a maioria dos estudos indicam que o estradiol (E2) exerce um efeito protetivo enquanto que a testosterona contribui para a lesão renal durante o processo de envelhecimento renal (Figura 2) (21). Tendo sido demonstrado que a castração em ratos limita o envelhecimento reno-vascular, enquanto que a terapia com estrogénios pode prevenir este fenómeno (6,21,22).

O estrogénio é uma hormona sexual importante no sexo feminino em modelos animais e humanos. Em estudos experimentais realizados, foi demonstrado que E2 suprime a síntese de colagénio nas células mesangiais glomerulares, limitando a glomeruloesclerose, e inibe a síntese de colagénio induzida por Ang II e TFG- $\beta$  (21). Estudos revelaram que E2 diminui os níveis teciduais e a atividade da Ang II e da enzima conversora da angiotensina (ECA) (22). Sendo, deste modo, um potente antioxidante com efeitos anti-crescimento nas células mesangiais glomerulares e na inibição da acumulação de matriz extracelular mesangial (21). Já a testosterona foi apresentada como um pro-fibrótico estimulando a deposição de proteínas de matriz extracelular nas células mesangiais glomerulares, levando a expansão mesangial (21,22). Demonstrou-se que os androgénios aumentam atividade do sistema renina-angiotensina (SRA), apresentando o sexo masculino níveis de renina plasmática e de atividade de renina mais elevados (21,22). Foi ainda demonstrado um aumento de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  associado e apoptose de células do túbulo proximal renal (21). Esta apoptose e o aumento de deposição de proteínas da matriz extracelular, juntamente com o aumento da atividade do SRA contribuem para o maior declínio da função renal no sexo masculino (21,22).

Por outro lado, foi confirmado que a produção de óxido nítrico (ON) diminui no sexo masculino com a idade e que no sexo feminino se mantém inalterado, havendo uma diminuição de produção de ON no sexo masculino por aumento dos inibidores de óxido nítrico sintetase (ONS) como a dimetilarginina assimétrica (ADMA) (21,22). Existindo também uma elevada resistência vascular renal (RVR) no sexo masculino (21).

**Figura 2-** Influência do estrogênio e da testosterona no envelhecimento renal (adaptado de Gava AL, Freitas FPS, Meyrelles SS, Silva IV, Graceli JB. *Gender-dependent effects of aging on the kidney. Brazilian J Med Biol Res. 2011;44(9):905–13*).



Abreviaturas: Ang II- Angiotensina II. ROS- espécies reativas de oxigênio. ON- óxido nítrico. RVR- resistência vascular renal. FSR- fluxo sanguíneo renal.

### 1.3.2. Stress oxidativo

O stress oxidativo é definido como um desequilíbrio na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), em que a produção é excessiva em relação à capacidade das células/tecidos de destoxificar ou eliminar (23).

Com o envelhecimento, a produção de radicais livres aumenta. Aumentam assim, a nível renal, a quantidade de marcadores de stress oxidativo, dos quais podemos referir: Isoprostanos F2, produtos resultantes de glicosilação avançada (AGEs) e seus recetores (RAGEs). Este aumento do stress oxidativo associa-se ao processo de envelhecimento através de ações já demonstradas em diversos estudos (Quadro 2) (6).

**Quadro 2-** Ações demonstradas dos marcadores de stress oxidativo.

Autor	Ano	Ação
Frenkel-Denkberg et al.	1999	Os AGEs promovem a degradação de HIF-1 $\alpha$ , limitando a resposta das células renais a hipóxia. Afetam a secreção de EPO e a libertação de VEGF.
Long et al. Verbeke et al.	2005b 2000	Os AGEs são poderosos inibidores de atividade do óxido nítrico sintetase em células tubulares renais.
Houben et al.	2008	Os AGEs e outros oxidantes reduzem o comprimento de telómeros e o tempo de vida celular.
Semba et al.	2009	Os AGEs e RAGEs são associados com a diminuição da função renal e declínio de TFG em mulheres idosas.
Semba et al.	2010	O nível sérico de L-carboximetil-lisina foi independentemente associado a DRC.

Adaptado de *Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands E, Zoccali C. The aging kidney revisited: A systematic review. Ageing Research Reviews. 2014;14:65-80.*

Abreviaturas: AGEs- produtos resultantes de glicosilação avançada. EPO- eritropoetina. RAGEs- recetores de AGEs. DRC- Doença renal crónica; TFG- Taxa de filtração glomerular.

### 1.3.3. Fatores genéticos

A carga genética é muito importante no envelhecimento renal, apesar da influência da epigenética ser ainda maior (6). Os rins das pessoas idosas expressam elevadas quantidades de proteínas envolvidas na resposta imune, inflamação, síntese de matriz extracelular e turnover

e expressam em quantidade menor os genes envolvidos em processos antioxidantes, no metabolismo lipídico, no metabolismo da glicose, bem como na degradação de colagénio (6).

Vários genes têm vindo a ser estudados nomeadamente:

- a) **GH/IGF-1** (hormona de crescimento/ fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1): em que a modificação genética de ratos para que apresentem reduzida atividade GH/IGF-1 mostrou ser capaz de reduzir a lesão renal associada ao envelhecimento (24);
- b) **SMP-30** (proteína marcadora de senescência): que se associa a acumulação de lipofusceína e de material electrodense e a alargamento lisossomial nos túbulos proximais (6); em que a sua inativação genética em ratos poderá facilitar envelhecimento renal por indução de senescência em células epiteliais do túbulo proximal (24);
- c) **Polimorfismos do gene da alfa – aducina**: que se associa a diminuição da função renal (6);
- d) **Altos níveis de inibidores da proliferação celular** (como p16 e p17): particularmente no córtex renal, que se associam à severidade da glomeruloesclerose, lesão tubular e fibrose intersticial associadas ao envelhecimento (6);
- e) **mTOR** (*mammalian target of rapamycin*): em que a sua inibição aumenta o tempo de vida (6);
- f) **Gene Klotho**, “supressor do envelhecimento”: em que a sua inativação mostrou uma intensa aceleração de efeitos sistémicos associados ao processo de envelhecimento (6);

O gene *Klotho* é considerado o mais poderoso gene “supressor” do envelhecimento, tendo sido descoberto em 1997 (6,18). Este gene é expresso primariamente no rim e no plexo coroideu no cérebro (25). No rim é produzido predominantemente ao nível do túbulo contornado distal do nefrónio e expressa diversas ações nefroprotetoras documentadas (Quadro 3) (6,18,25). Foi demonstrado que com a diminuição da expressão renal de *Klotho* ocorre um aumento da fibrose e do stress oxidativo (18) e que polimorfismos deste gene se associam com alteração do tempo de vida, doença vascular acelerada e osteopenia (6,26). Vários estudos têm mostrado também a associação entre o gene *Klotho* e o SRA, e estudos demonstram que uma infusão prolongada de Ang II baixa a expressão deste gene (18).

**Quadro 3 – Ações demonstradas do gene *Klotho*.**

Autor	Ano	Ação
Nagai et al.	2000	Regulação da reatividade vascular dependente do endotélio.
Tsujikawa et al.	2003	Regulação da homeostase do fósforo por regulação negativa da síntese de vitamina D e fosfatúria.
Chang et al.	2005	Modulação da atividade dos canais de cálcio em células renais tubulares.
Kuru-o	2008	Redução do stress oxidativo através da inibição da sinalização insulina/IGF-1 e indução de superóxido dismutase de manganês.

Adaptado de *Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands E, Zoccali C. The aging kidney revisited: A systematic review. Ageing Research Reviews. 2014;14:65-80.*

Abreviaturas: IGF-1- fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1.

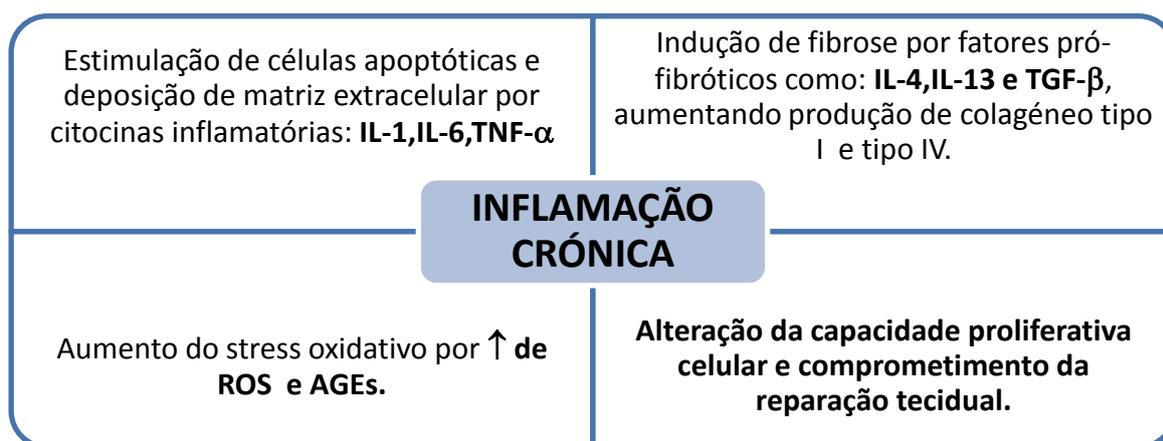
- g) **Fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23):** em que a sua ablação genética pode induzir um envelhecimento prematuro (24).

h) As **sirtuínas**: uma família de enzimas dependentes de NAD<sup>+</sup> que se tem vindo a demonstrar estar envolvida na proteção contra envelhecimento, nomeadamente SIRT-1 (Sirtuína 1) e SIRT-3 (Sirtuína 3), tem sido também muito estudada (18,27). SIRT-1 e SIRT-3 são os maiores reguladores de longevidade e metabolismo mitocondrial e ambos estão interligadas. A SIRT-1 reduz expressão do recetor de AT1, recetor da Ang II, baixa os níveis de ROS e aumenta a longevidade por elevados níveis de SIRT-3 (28). Com o envelhecimento há uma supressão da expressão de SIRT-1 e SIRT-3 (28).

#### 1.3.4. Inflamação crónica

A presença de uma progressiva acumulação de macrófagos e linfócitos no interstício renal pode induzir ou potenciar o envelhecimento renal. Vários mecanismos são referidos como possíveis responsáveis por este processo de inflamação crónica (Figura 3) (6).

**Figura 3** - Mecanismos de inflamação crónica demonstrados (adaptado de *Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands E, Zoccali C. The aging kidney revisited: A systematic review. Ageing Research Reviews. 2014;14:65-80*).



Abreviaturas: TNF- $\alpha$ - Fator de necrose tumoral alfa. IL-1- Interleucina 1. IL-6- Interleucina 6. IL-4- Interleucina 4. IL-13- Interleucina 13. TGF- $\beta$ - Fator de transformação de crescimento beta. ROS- espécies reativas de oxigénio. AGEs- produtos resultantes de glicosilação avançada.

### **1.3.5. Angiotensina II**

A Ang II, TGF- $\beta$ , os AGEs e o stress oxidativo (que causa disfunção das células endoteliais e alterações nos mediadores vasoativos) estimulam o processo de esclerose renal. Com o envelhecimento ocorre diminuição da produção e da secreção de renina e consequentemente o nível de aldosterona baixa. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é suprimido a nível sistémico pela idade, o que não se verifica a nível intrarenal. A Ang II tem efeitos sobre a filtração renal e sobre o transporte de sódio e água a nível tubular proximal. O tratamento com antagonistas de Ang II tem demonstrado regressão de esclerose glomerular e vascular (4,29).

## **2. Mecanismos de aumento da suscetibilidade a complicações nefrológicas resultantes da terapêutica farmacológica nos idosos**

A definição precisa de envelhecimento e os seus mecanismos biológicos não estão ainda totalmente explícitos. Acredita-se que o processo biológico é regulado por interações genéticas que podem também ser influenciados por fatores ambientais. O envelhecimento causa um aumento da suscetibilidade de tecidos e órgãos, levando a diminuição da viabilidade celular (24).

O conhecimento dos mecanismos gerais de envelhecimento e dos mediadores de disfunção renal envolvidos pode ajudar a entender melhor o processo de envelhecimento renal, sendo este passo fundamental para programar estratégias preventivas.

Em condições estáveis não há sinais ou sintomas de disfunção renal. Mas quando ocorrem alterações hemodinâmicas rápidas ou distúrbios de fluído ou eletrólitos, os rins

podem falhar estando descrito um desequilíbrio dos mecanismos reguladores e adaptativos aos distúrbios agudos nos idosos (30,31).

As mudanças estruturais e funcionais associadas ao envelhecimento no sistema vascular renal, já referidas, levam a diminuição da perfusão e a uma baixa resistência a stress epitelial atribuída a uma taxa de depleção de ATP acelerada devido a alterações mitocondriais. O impacto sistémico deste processo frequentemente resulta da exposição dos idosos a agentes causadores de stress como medicamentos nefrotóxicos, intervenções invasivas e doenças sistémicas (32). A recuperação de lesão aguda está também comprometida, ficando os rins vulneráveis a lesão isquémica, exibindo aumento de apoptose, e com as células tubulares exibindo alterações na sua capacidade de repovoar após lesão isquémica (10).

### **2.1. Alteração da capacidade de proliferação celular**

A capacidade de proliferação de células epiteliais renais diminui com a idade. Menos de 1% de células tubulares estão a proliferar em condições normais e esta percentagem diminui com a idade. Este declínio com a idade está associado à progressiva perda de células epiteliais, o que contribui para a perda de parênquima renal (25,32). Vários são os fatores que têm sido associados à alteração da capacidade de reparação renal no seu processo de envelhecimento. E sendo a proliferação celular fundamental para o *turnover* e regeneração tecidual, com a diminuição do potencial proliferativo ao longo da vida verificou-se uma “senescência celular” que leva a uma diminuição da capacidade de reparação após lesão (6,30), coincidindo esta diminuição com o aumento significativo de suscetibilidade para LRA nos idosos (32,33).

Os telômeros são sequências repetitivas de DNA na região terminal dos cromossomas eucarióticos que minimizam a perda de informação genética durante a divisão celular, estando envolvidos na estabilidade cromossômica, integridade genética e viabilidade celular. Quando lesados ou criticamente encurtados a sua função protetora é afetada (25,32,34). Dado que nas células humanas adultas a enzima telomerase (responsável pela síntese de novas repetições de DNA) está ausente, este processo de envelhecimento, eventualmente, leva a encurtamento crítico dos telômeros, resultando em senescência celular e envolve a via de p53/p21 mediada por ATM (32). Nos rins humanos, o encurtamento dos telômeros aumenta com a idade e é mais rápido no córtex. A deficiência de telomerase em experiências com ratos mostra uma redução da capacidade de proliferação celular glomerular, tubular e intersticial, e limitação da capacidade de recuperação após lesão renal aguda (6).

Os telômeros encurtados e uma elevação da expressão de p16INK4a, que conduz a senescência celular, têm sido observados quando estão presentes alterações renais devido ao envelhecimento humano (25,32,35). A expressão de p16INK4a tem mostrado ser independente do comprimento dos telômeros em experiências com ratos mas em humanos está correlacionado com encurtamento destes. Contudo, a expressão de p16INK4a aumenta tanto em roedores como em humanos (35). Foi demonstrado que o número de glomérulos escleróticos, fibrose intersticial e atrofia tubular estão relacionadas com p16INK4a e p53 (um gene supressor tumoral), enquanto que ARF (locus que regula a atividade de p53 para induzir paragem do ciclo celular sensibilizando as células a apoptose e também causando apoptose independente de p53 (36)) se correlaciona apenas com a atrofia tubular (35). A superexpressão do inibidor p16INK4a, que inibe CDK4 e CDK6, as cinases que iniciam a

fosforilação da proteína supressora de tumor retinoblastoma (Rb), mantém a proteína retinoblastoma em estado ativo, hipofosforilada, tendo a capacidade de reter as células na fase G1, prevenindo assim a progressão do ciclo celular (35).

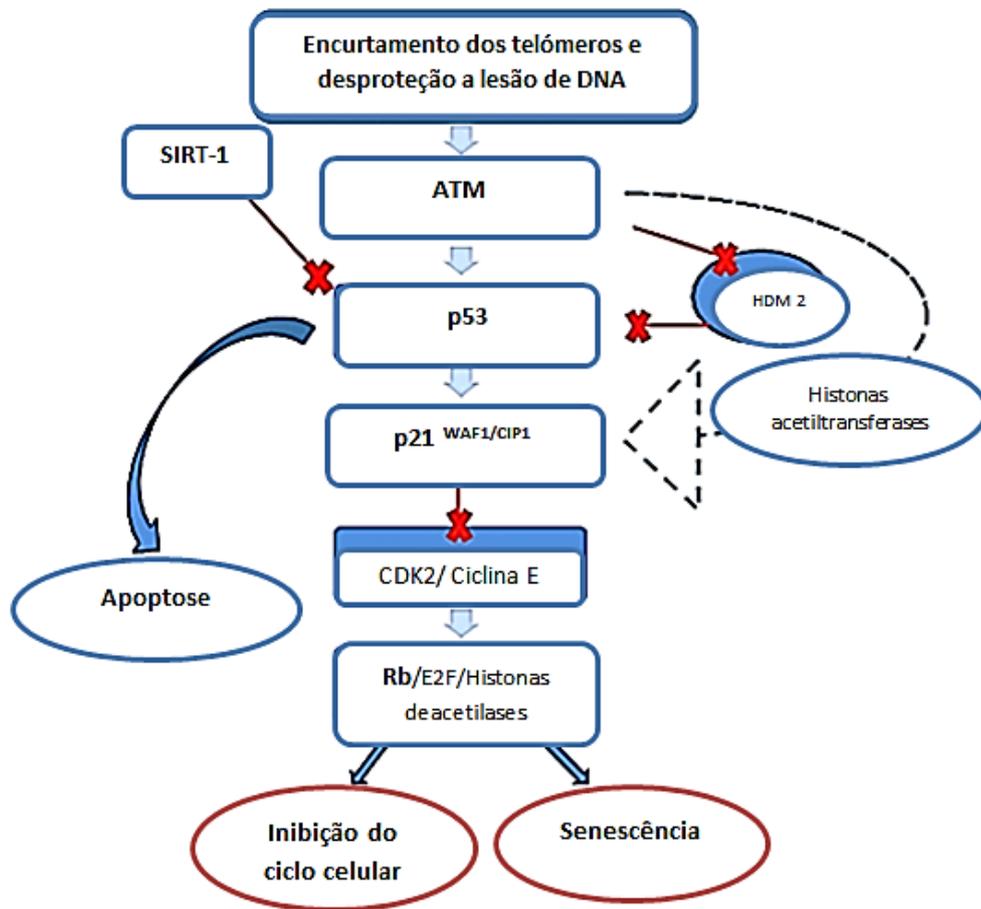
Outro membro da família inibidora de cinases dependentes de ciclina (família Cip / Kip de CKIs) que atua como ativador de senescência é a p21 também conhecida como CIP1 ou WAF1 (32), sendo que os seus efeitos incluem a paragem do ciclo celular (liga-se aos complexos ciclina-Cdk2 ou ciclina-Cdk4 inibindo a atividade destes complexos), apoptose e hipertrofia celular (32), dependendo do contexto patológico e a localização subcelular da molécula (35). A expressão de P21 WAF1/CIP1 não foi observada em rins idosos, mas em glomérulos, túbulos e áreas intersticiais de enxertos renais rejeitados (35).

A senescência celular pode ser atribuída a senescência intrínseca e extrínseca:

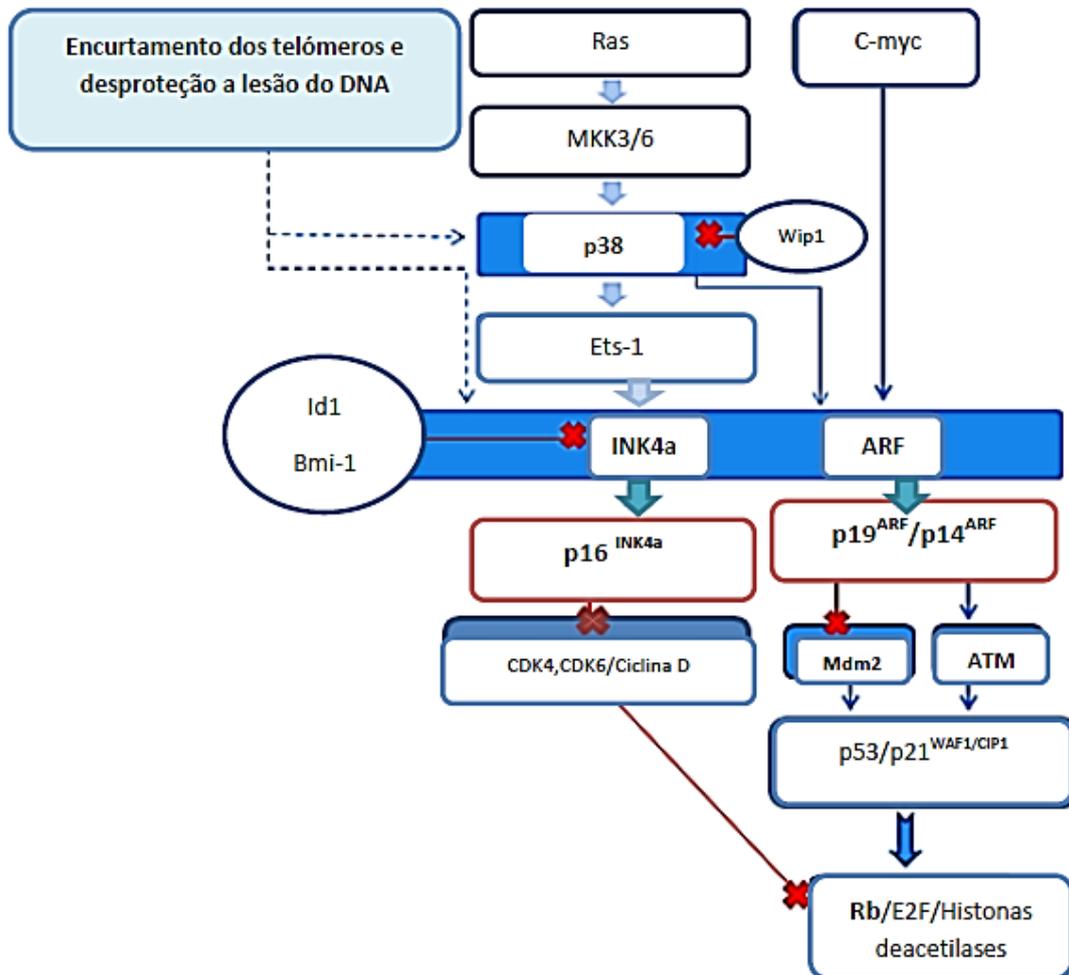
- **Senescência intrínseca ou replicativa:** é usada para descrever o processo de senescência replicativa. É proposto que as células somáticas estão limitadas pela sua replicação de telómeros. A holoenzima telomerase é principalmente expressa em células germinais humanas, linfócitos e células estaminais, enquanto que as células somáticas humanas são quase desprovidas de atividade telomerase (35). Tem vindo a ser demonstrado que a senescência telómero-dependente é primariamente conduzida por p53 enquanto que p16INK4a predispõe secundariamente a um final no crescimento de células humanas (Figura 4) (35).
- **Senescência extrínseca** pode ser desencadeada por raios X, radiação UV, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, certos oncogenes e supressores tumorais como Ras, Raf, MEK or c-myc (35).

Os ratos, contrariamente aos humanos, nos estudos realizados, não apresentam encurtamento de telômeros e a sua senescência é atribuída a stress do ambiente, sendo por isso um modelo útil para estudar a senescência extrínseca (ou resposta a stress) (35). Neste processo estão envolvidos os locus INK4a e ARF e as proteínas p16INK4a e p14ARF (correspondente a p19ARF em ratos). A p16INK4a é parte da via p16/Rb de senescência replicativa. Ao ativar a p16INK4a ocorre inibição de cinases cinina dependentes que causam hipofosforalização de Rb e conseqüente paragem irreversível do ciclo celular. Outro produto de locus INK4a/ARF é a p14ARF (ou a p19 ARF) ativando a senescência pela via dependente de p53 (Figura 5) (35).

**Figura 4:** Processo de senescência pela via ATM/p53 (adaptado de Famulski KS, Halloran PF. *Molecular events in kidney ageing. Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14:243–8).



**Figura 5:** Processo de envelhecimento e regulação dos locus INK4a e ARF (*adaptado de Famulski KS, Halloran PF. Molecular events in kidney ageing. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2005;14:243–8*).



Outro aspecto muito importante na capacidade regenerativa é a possível alteração significativa do número e da função das células estaminais durante o processo de envelhecimento. As células estaminais hematopoiéticas e as células mesenquimatosas do estroma são as que têm sido mais estudadas. Foi demonstrado que a injeção de uma fração de

células mesenquimatosas confere um efeito protetivo e regenerativo de células endógenas em vários órgãos incluindo o rim (32).

As células mesenquimatosas secretam vários fatores de crescimento e citocinas, incluindo IGF-1, VEGF e HGF (fator de crescimento dos hepatócitos), que poderão ser efetivos na reparação renal (Quadro 4). De acordo com a maioria dos estudos, o número de células mesenquimatosas mantém-se relativamente estável, mas ocorrem mudanças na sua função e morfologia. Ocorrem alterações, nomeadamente na secreção de fatores, como TGF- $\beta$ , BMP 2/4 e IL-6 (32). Os fatores de crescimento são fundamentais durante o desenvolvimento renal e reparação. Eles são fundamentais na regulação de proliferação celular, apoptose, migração e tubulogenese. Alguns são produzidos no rim e outros à distância em tipos de células específicas como as células estromais da medula (32). À alteração da capacidade de reparação presente nos idosos foram associados diversos fatores de crescimento como os fatores promotores de recrutamento celular e proliferação celular como EGF (fator de crescimento epidérmico), IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina- tipo 1) e VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), que diminuem, e os fatores pró-fibróticos, tais como TGF- $\beta$  (fator de transformação de crescimento beta), que aumentam com o envelhecimento (6).

Outro tipo de célula importante é a célula progenitora endotelial (CPE). As células progenitoras endoteliais são libertadas em resposta a vários estímulos de stress como a isquémia/reperfusão renal. Estas células podem ser recrutadas para substituírem as células endoteliais lesadas, nomeadamente no rim. O envelhecimento coincide com baixos níveis e desequilíbrio funcional das CPEs (32,37). O VEGF é importante na reparação da

vascularização renal e recrutamento de células progenitoras endoteliais (CPEs) depois de LRA e a sua diminuição coincide com o aumento de expressão de trombospondina-1, um potente antagonista dos efeitos do VEGF. Enquanto isto existe um aumento de TGF- $\beta$  no rim, sendo que este modula a reparação renal por desencadear apoptose epitelial e progressiva fibrose. A neutralização de TGF- $\beta$  melhora a reparação vascular e diminui a expansão intersticial (32).

**Quadro 4:** Alterações dos fatores de crescimento durante o envelhecimento.

Fatores de crescimento	Alterações com o envelhecimento
EGF- fator de crescimento epidermóide	Expressão ↓
IGF-1- fator de crescimento semelhante à insulina-tipo 1	Circulação ↓
VEGF- fator de crescimento endotelial vascular	↓
Trombospondina-1	Expressão ↑
TGF- $\beta$ - fator de transformação de crescimento beta	↑

Adaptado de Schmitt R, Cantley LG. *The impact of aging on kidney repair. Am J Physiol.* 2008; 294:F1265-F1272. e Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands E, Zoccali C. *The aging kidney revisited: A systematic review. Ageing Research Reviews.* 2014;14:65-80.

Abreviaturas: EGF- Fator de crescimento epidérmico. IGF-1- Fator de crescimento semelhante à insulina- tipo 1. VEGF- Fator de crescimento endotelial vascular. TGF- $\beta$ - Fator de transformação de crescimento beta.

No processo de reparação renal a neovascularização ocorre por dois processos distintos: angiogenese e vasculogenese. O HIF-1 $\alpha$  (fator induzido por hipoxia-1 $\alpha$ ) é um fator de transcrição conhecido por regular os dois processos de neovascularização (angiogenese e vasculogenese) através de mediadores como o VEGF e o SDF-1 $\alpha$  (fator derivado de células estromais-1 $\alpha$ ) (37). A regeneração ocorre por diferenciação de tecido preexistente ou por recrutamento de células progenitoras para os locais lesados. Ambos requerem um ambiente

local adequado para sinais quimiotáticos e células progenitoras que respondam corretamente. A diminuição de capacidade de regeneração presente no envelhecimento pode ser devida a falta de sinais induzidos por hipóxia necessários para a mobilização de CPEs (37). Chang et al. demonstrou que existe um desequilíbrio dependente de idade do recrutamento de CPEs que se correlaciona com a diminuição de HIF-1 $\alpha$  em tecidos isquêmicos (32,37). Para a angiogênese é fulcral a capacidade das células sentirem a hipóxia e estimularem a produção de VEGF através de estabilização de HIF-1 $\alpha$ , induzindo a migração de células endoteliais. Por sua vez, na vasculogênese, as células locais aumentam estabilização de HIF-1 $\alpha$ , que leva a aumento de produção de SDF-1 $\alpha$  e recrutamento de CPEs. Assim temos HIF-1 $\alpha$  como mediador comum de angiogênese e vasculogênese (37).

## **2.2. Medicação e alterações farmacocinéticas com o envelhecimento**

A população idosa engloba as pessoas com idade >65 anos (2). Doentes com mais de 65 anos usam mais de 30 % de toda a medicação prescrita comumente e sofrem mais com os efeitos adversos que a população em geral (17). O envelhecimento afeta a excreção renal do fármaco, mas também a sua distribuição e metabolismo (Quadro 5) (2).

O processo de envelhecimento associa-se a mudanças fisiológicas que podem afetar a absorção de fármacos, mas, clinicamente, não têm sido descritas alterações relevantes associadas. Porém, foram descritas alterações na distribuição tecidual dos fármacos prescritos em idosos, devido à ocorrência da diminuição de massa magra corporal e aumento da proporção de massa gorda corporal, especialmente no sexo feminino, resultando em complicações tóxicas potencialmente significativas (2). A massa muscular e água corporal

total diminuem (a água corporal total constitui apenas 54% de todo o peso corporal em idosos comparando com os 65% em jovens) (17), o que pode afetar a farmacocinética, especialmente de fármacos hidrofílicos, resultando em pequeno volume de distribuição destes. Por outro lado, a gordura corporal aumenta de 20 a 40 % com a idade, resultando em aumento do volume de distribuição, especialmente de fármacos lipofílicos (2,17,30,38).

A albumina e a alfa 1-glicoproteína são as duas principais proteínas envolvidas no transporte do fármaco. À primeira ligam-se fármacos ácidos como varfarina ou ácido acetilsalicílico, enquanto que à segunda ligam-se maioritariamente fármacos básicos como a lidocaína. No envelhecimento ocorre uma diminuição de produção e/ou afinidade de ligação da albumina, que pode ocorrer devido a uma variedade de fatores como doença crónica ou secundária a malnutrição em idosos hospitalizados ou institucionalizados. Quando ocorre hipoalbuminemia há um aumento do fármaco livre que é capaz de abandonar o espaço intravascular e distribuir-se pelos tecidos alvo. Sendo os níveis séricos do fármaco correspondentes às quantidades de fármacos livres e ligados, a monitorização dos níveis séricos não permite prevenir a potencial toxicidade do fármaco. Por sua vez, a  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida, uma proteína plasmática, e também um reagente de fase aguda, tende a aumentar com a idade, diminuindo a disponibilidade dos fármacos que a ela se ligam (2,30).

O aumento da biodisponibilidade de alguns fármacos com a idade pode assim ser parcialmente explicado pela ocorrência simultânea de uma diminuição de 10% de ligação às proteínas plasmáticas, aumentando a fração de plasma livre. Daí que um aumento do volume de distribuição não deve ser razão para aumento da dose caso haja uma diminuição da ligação plasmática e um aumento da fração de plasma livre (2).

Relativamente às mudanças da clearance hepática dos fármacos com o envelhecimento, estas envolvem reações de fase I (oxidação, redução e hidrólise), a fase mais afetada no envelhecimento, que diminuem ou se mantêm inalteradas, e da fase II (glicuronidação, acetilação, metilação, sulfatação, conjugação com glutatona e conjugação com aminoácidos) que permanecem geralmente inalteradas com o envelhecimento (2). O metabolismo hepático pode ser reduzido até 40% (38).

Focando-nos nas alterações a nível renal, já que a farmacocinética é influenciada mais pela perda da função renal que pelo processo de envelhecimento de qualquer outro órgão (Quadro 6), o processo de excreção é afetado de forma substancial ocorrendo um consequente aumento dos níveis séricos de determinados fármacos e suscetibilizando os idosos a efeitos nefrotóxicos (2).

**Quadro 5:** Principais alterações na farmacocinética a ter em conta nos idosos.

<b><u>Distribuição</u></b>	Mudanças na composição corporal (↓ massa magra corporal, ↑ massa gorda corporal e água corporal total ↓) Redução de locais de ligação a proteínas Mudanças na permeabilidade da barreira hemato encefálica	↑ volume de distribuição de fármacos lipossolúveis ↓ volume de distribuição de fármacos hidrossolúveis ↑ toxicidade de fármacos seletivos na presença de hipoalbuminemia severa ↑ biodisponibilidade de fármacos libertados de locais de ligação de proteínas
<b><u>Metabolismo</u></b>	Reduzido fluxo sanguíneo hepático e massa hepática reduzida Metabolismo de primeira passagem menos efetivo e fase I de metabolismo reduzida Reduzida atividade de citocromo P450	Inibição e/ou indução de citocromo P450s no contexto de polimedicação
<b><u>Excreção</u></b>	Reduzida taxa de filtração glomerular e secreção tubular	Desequilíbrio na eliminação de fármacos hidrosolúveis

Adaptado de Corsonello A, Abbatecola A, Fusco S, Luciani F, Marino A, Catalano S, et al. *The impact of drug interactions and polypharmacy on antimicrobial therapy in the elderly. Clinical Microbiology and Infection.* 2015;21(1):20-26.

**Quadro 6:** Alterações da farmacocinética de alguns fármacos demonstradas nos idosos.

<b>Fármacos</b>	<b>Alterações da farmacocinética</b>
<b>labetolol, levodopa, lidocaína, propranolol, verapamil</b>	↑ biodisponibilidade
<b>cálcio, vitamina B12</b>	↓ biodisponibilidade
<b>digoxina, lítio, salicilatos</b>	↓ volume de distribuição
<b>amiadorona, diazepam, fluorquinolonas, daptomicina, linezolida, quinupristina-dalfopristina, vancomicina, verapamil</b>	↑ volume de distribuição
<b>paracetamol, amitriptilina, amlodipina</b>	Diminuição do metabolismo hepático e da clearance do fármaco
<b>antiepiléticos</b>	Clearance diminui 20 a 40%
<b>lamotrigina</b>	Clearance diminui
<b>diazepam, ibuprofeno, lorazepam, naproxeno, fenitoína, valproato, varfarina</b>	Clearance livre diminui
<b>enoxaparina</b>	Elevado anti-Xa se TFG <30 ml/min, pico de concentração aumenta
<b>levofloxacina</b>	Tempo de semi-vida aumenta mais de 27%
<b>cefotaxima</b>	Diminui TFG Tempo de semi-vida aumenta 1,1 h

Adaptado de Aymanns C, Keller F, Maus S, Hartmann B, Czock D. *Review on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics and the Aging Kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(2):314–27.*

Abreviaturas: TFG-Taxa de filtração glomerular.

Diferenças na semi-vida, clearance e parâmetros de volume de alguns fármacos entre pessoas jovens e idosas foram avaliadas. A diferença no tempo de semi-vida foi significativa, indicando um aumento do tempo de semi-vida dos fármacos em idosos (2).

### **2.3. Medicação e alterações farmacodinâmicas com o envelhecimento**

Quanto à farmacodinâmica, é necessário ter consciência de que esta não inclui apenas efeitos terapêuticos, mas também efeitos tóxicos e adversos (2). A farmacodinâmica também se altera através da modulação da sensibilidade e resposta à ação dos fármacos (21). Constata-se uma alta incidência de reações adversas no idoso. O sistema renal é particularmente sensível a fármacos nefrotóxicos que vão afetar a vasculatura renal, taxa de filtração glomerular e funções tubulares, podendo também lesar áreas intersticiais do rim. A nefropatia induzida por fármacos pode apresentar-se com diversas síndromes clínicas (31). Alguns fármacos causarão necrose tubular aguda enquanto que outros poderão causar nefrite tubulo-intersticial aguda ou crônica (Quadro 7) (31). Além disto, há uma alta incidência de lesão renal aguda (LRA) em idosos frequentemente precipitada por hipovolêmia, hipotensão, fármacos nefrotóxicos, cirurgia e anestesia (31). É importante uma grande atenção a este grupo etário, e, caso necessário, ajuste das doses dos fármacos (31).

As mudanças na farmacodinâmica justificam a regra “começar com baixas doses e devagar” especialmente em fármacos que atuem no SNC, aos quais os idosos são mais vulneráveis (2,3), e em terapêuticas anti-infecciosas e antineoplásicas, a regra “começar com alta dose e rapidamente” para atingir o efeito desejável em idosos (2).

**Quadro 7:** Alterações na farmacodinâmica e efeitos adversos demonstrados de alguns fármacos.

<b>Fármacos</b>	<b>Alterações na farmacodinâmica e efeitos adversos</b>
<b>AINEs</b>	Sobrecarga de volume, hipertensão e declínio da TFG
<b>IECAS</b>	Desequilíbrio metabólico e clearance renal Tempo de semi-vida aumentado e duração do efeito aumentada
<b>AINEs, antibióticos, diuréticos, bloqueadores H2</b>	Nefrite intersticial aguda idiossincrática e lesão renal aguda
<b>bifosfonatos</b>	Nefrotoxicidade em 17% dos idosos e aumento da vulnerabilidade
<b>gatifloxacina</b>	Aumento da sensibilidade a reações adversas e hipoglicemia
<b>levofloxacina, moxifloxacina</b>	Confusão, tonturas e psicoses
<b>fármacos anticolinérgicos</b>	Desequilíbrio cognitivo e psicose
<b>BCC não-dihidropiridinas</b>	Aumento do efeito Diminuição de CE50
<b>opióides</b>	Desequilíbrio de produção de neurotransmissores Aumento da afinidade de recetores Diminuição de CE50
<b>fármacos do SNC, psicotrópicos, anestésicos e antiepiléticos</b>	Aumento da sensibilidade Tremor, ataxia e dificuldades cognitivas Diminuição de CE50
<b>varfarina</b>	Aumento da sensibilidade Diminuição de CE50
<b>benzodiazepinas, agentes beta-adrenérgicos, beta bloqueadores, agentes muscarínicos e verapamil</b>	Diminuição da sensibilidade Aumento de CE50

Adaptado de Aymanns C, Keller F, Maus S, Hartmann B, Czock D. Review on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics and the Aging Kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(2):314–27.

Abreviaturas: AINEs - anti-inflamatórios não esteróides. IECAs - inibidores da enzima conversora de angiotensina. BCC - bloqueadores dos canais de cálcio. SNC - sistema nervoso central. TFG - Taxa de filtração glomerular. CE50 - valor da concentração que produz 50% do efeito máximo.

Por fim, realço a importância de estar conciente de que os sintomas de doença renal nos idosos tendem a ser atípicos e muitas vezes são atribuídos a outros problemas médicos coexistentes como Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) e infecção ou outra doença sistêmica, implicando uma atenção especial para a sua detecção (32).

#### **2.4. Desequilíbrio entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores renais nos idosos**

Associado às alterações anatómicas, às alterações farmacocinéticas e às alterações farmacodinâmicas que ocorrem associadas ao envelhecimento, como referido anteriormente, tem sido demonstrada a ocorrência nos idosos de um desequilíbrio entre fatores vasoconstritores e fatores vasodilatadores ao nível renal, em que os fatores vasoconstritores predominam, contribuindo para a indução e manutenção de lesão renal nefrotóxica (Quadro 8) (29).

**Quadro 8:** Mecanismos que levam ao desequilíbrio entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores.

<b>Mecanismos que levam ao desequilíbrio entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores</b>	
<b>ENVELHECIMENTO RENAL</b>	Diminuição da atividade do sistema renina-angiotensina
	Aumento da capacidade de resposta ao sistema renina-angiotensina
	Aumento da expressão de Endotelina-1
	Aumento da resposta à Endotelina-1
	Hiperprodução de fator ativador de plaquetas
	Aumento de produção de espécies reativas de oxigénio

Adaptado de Jerkić M, Vojvodić S, López-Novoa JM. *The mechanism of increased renal susceptibility to toxic substances in the elderly. Int Urol Nephrol. 2001;32(4):539-47.*

O envelhecimento renal exibe um aumento da suscetibilidade a condições de stress e uma ativação adrenérgica. Em condições de stress ou doença associadas com redução do volume circulante efetivo, como insuficiência cardíaca ou desidratação, os níveis de substâncias vasoconstritoras estão significativamente aumentados. A circulação renal depende de prostaglandinas vasodilatadoras que compensam o excesso de vasoconstritores (10).

#### **2.4.1. Diminuição da atividade do SRA e aumento da capacidade de resposta aos componentes do SRA**

Os níveis de aldosterona e renina diminuem com o envelhecimento. A responsividade do SRA diminui e ocorre uma diminuição da libertação de renina perante estímulo apropriado. Porém, os níveis baixos prolongados de renina e aldosterona podem resultar numa resposta renal exagerada a estes componentes do SRA quando estes estão presentes (Quadro 9) (22). A Ang II liga-se a dois tipos de recetores (AT1R e a AT2R, que possuem funções opostas). Nas células tubulares renais a expressão de AT2R diminui e AT1R aumenta com a idade, favorecendo a proliferação de fibroblastos, aumento da síntese de colagénio e apoptose (Quadro 10) (39,40).

**Quadro 9:** Hipótese de envolvimento do SRA no aumento da suscetibilidade do rim idoso a LRA tóxica.

A favor	Contra
Terapêutica com IECAS melhora a lesão glomerular relacionada com a idade	Atividade do SRA diminui com a idade
Aumento da expressão de AT1 mRNA em ratos idosos depois de LRA	
Ang II exógena aumenta resposta do rim idoso	

Adaptado de *Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17(4):302–7.*

Abreviaturas: IECAs - inibidores da enzima conversora da angiotensina. mRNA - RNA mitocondrial. IRA - insuficiência renal aguda. SRA - sistema renina-angiotensina.

**Quadro 10:** Funções opostas de AT1R e AT2R.

AT1R	AT2R
Vasoconstrição	Vasodilatação
↑Crescimento celular	↓ Crescimento celular
Proliferação celular	Diferenciação celular
Anti-natriurético	Natriurético
Produção de O <sub>2</sub>	Produção de óxido nítrico
↑Proliferação de fibroblastos/ síntese de colagénio	↓ Proliferação de fibroblastos
Pro-apoptótico	

Adaptado de *Vajapey R, Rini D, Walston J, Abadir P. The impact of age-related dysregulation of the angiotensin system on mitochondrial redox balance. Front Physiol. 2014;5:439* e de *Lumbers ER, Pringle KG, Wang Y, Gibson KJ. The renin–angiotensin system from conception to old age: the good, the bad and the ugly. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2013;40(11):743-52.*

## 2.4.2. Aumento da expressão e da resposta a endotelina

Estudos experimentais e clínicos realizados nos últimos anos mostram que a endotelina é importante no processo de LRA. Porém, existem resultados contraditórios, sendo necessária mais investigação para clarificar a ação da endotelina no aumento de suscetibilidade do envelhecimento renal e lesões renais isquêmica e tóxica (Quadro 11) (29).

**Quadro 11:** Estudos sobre o envolvimento de endotelina no processo de envelhecimento.

**Hocher et al.** Defende que a quantidade de recetor A de endotelina diminui com a idade e que o recetor B aumenta com a idade.

Por outro lado, bloqueando os recetores com bosentan (um antagonista do recetor da endotelina), a pressão sanguínea, débito cardíaco, fluxo sanguíneo renal, excreção de água e a TFG não se alteram, mas há uma diminuição significativa da excreção de sódio.

**Greenfeld et al.** Indica que a ET não contribui para o aumento da resistência vascular renal do rim em ratos.

**Tank et al.** Mostra que a infusão de ET produz uma queda do fluxo plasmático renal em ratos no final da meia idade, o que sugere que a expressão de ET-1 está aumentada pela idade em células endoteliais vasculares humanas.

Adaptado de Jerkić M, Vojvodić S, López-Novoa JM. *The mechanism of increased renal susceptibility to toxic substances in the elderly. Int Urol Nephrol.* 2001;32(4):539-47.

Abreviaturas: TGF - Taxa de filtração glomerular. ET - endotelina.

## 2.4.3. Hiperprodução do fator ativador de plaquetas

O fator ativador de plaquetas (FAP) é um fosfolípido que tem sido referido como um importante mediador das mudanças hemodinâmicas na LRA pela sua ação de vasodilatador ou vasoconstritor dependendo da sua concentração (Quadro 12) (29).

**Quadro 12:** Experiências que defendem a importância de FAP no processo de envelhecimento renal.

<b>FAP no processo de envelhecimento renal</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>A infusão de FAP diretamente na artéria renal induz uma diminuição dose-dependente da TFG, FPR, fluxo urinário e excreção de sódio.</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Lopez-Farre et al. mostrou que glomérulos isolados com uma hora de isquemia demonstram aumento de síntese de FAP.</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Antagonistas de FAP protegem contra LRA pós-isquêmica em ratos.</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Ciclosporina A também induz síntese e liberação de FAP pelas células mesangiais de rato (em cultura).</b></li></ul>

Adaptado de Jerkić M, Vojvodić S, López-Novoa JM. *The mechanism of increased renal susceptibility to toxic substances in the elderly. Int Urol Nephrol.* 2001;32(4):539-47.

Abreviaturas: FAP - fator ativador de plaquetas; TFG - taxa de filtração glomerular; FPR - fluxo plasmático renal; LRA - lesão renal aguda.

Existem alguns estudos que defendem a hipótese de que durante o processo de envelhecimento ocorre produção local ou sistêmica de FAP (29). O FAP é também um potencial mediador envolvido na nefrotoxicidade induzida por gentamicina e cisplatina (29). Foi demonstrado também que FAP induz uma diminuição da pressão sistólica e um aumento da pressão diastólica do ventrículo esquerdo, bem como uma redução do fluxo coronário e do débito cardíaco (29).

#### 2.4.4. ON e aumento da produção de ROS

É ainda importante referir que a microvascularização renal é muito sensível ao efeito vasodilatador do ON (6). O ON atua como vasodilatador e também inibe o crescimento das células mesangiais e a produção de matriz extracelular. A sua diminuição causa vasoconstrição renal, retenção de sódio e um aumento da produção de matriz e fibrose mesangial. No idoso há reduzida quantidade de ON no córtex renal. Com o aumento dos anos de vida o stress oxidativo aumenta e leva a diminuição de fatores essenciais para produção de ON (Figura 6) (41) e a aumento de ADMA, que degrada síntese de ON, havendo assim diminuição da produção e aumento da degradação de ON (22). A quantidade de ADMA é inversamente proporcional à perfusão renal (22).

**Figura 6:** Esquema simplificado de biossíntese de ON (adaptado de *Baylis C. Changes in renal hemodynamics and structure in the aging kidney; sexual dimorphism and the nitric oxide system. Exp Gerontol. 2005;40(4):271-8.*)



Abreviaturas: NOS- óxido nítrico sintetase; ON- óxido nítrico.

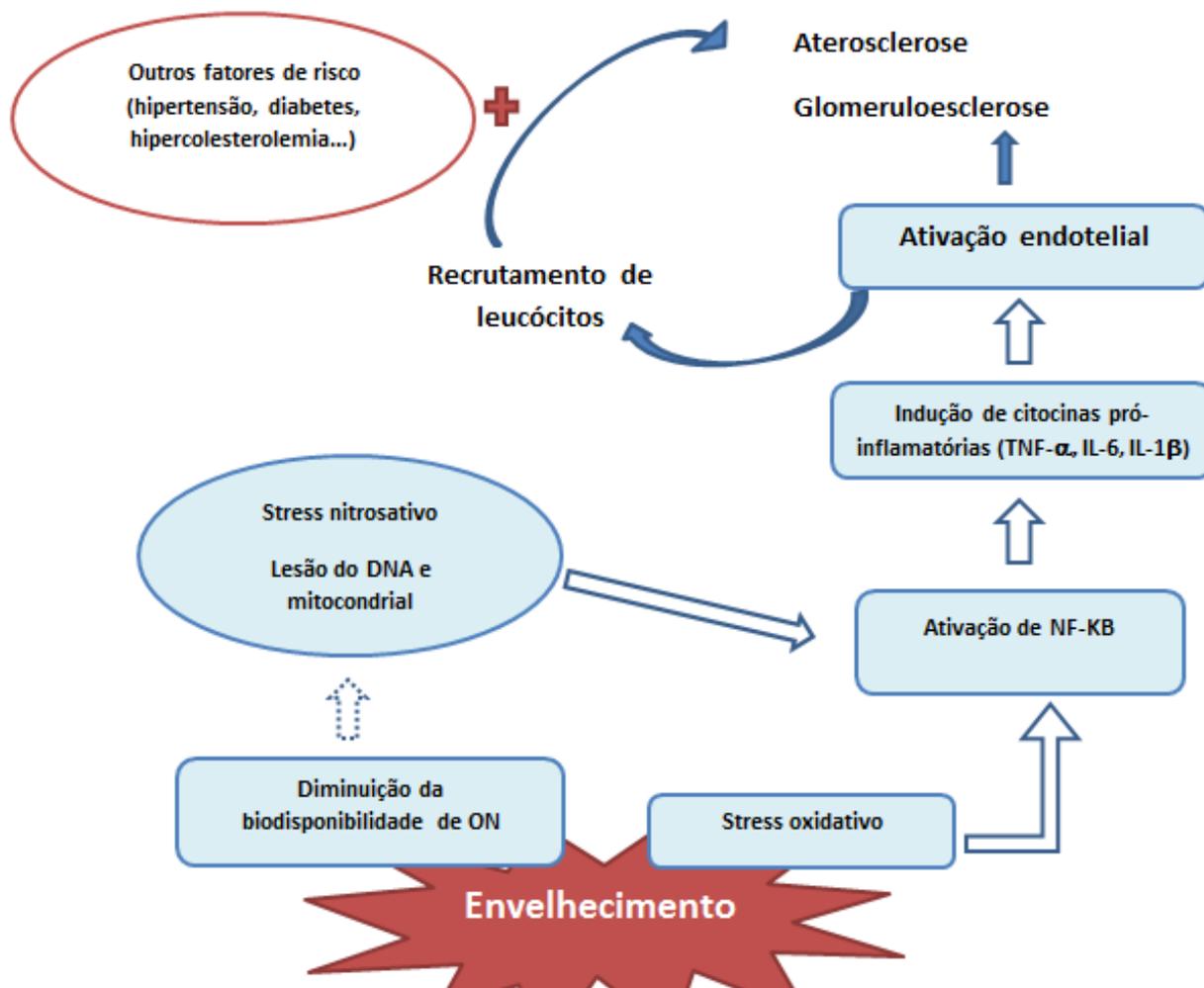
As espécies reativas de oxigénio (ROS) são geradas principalmente na fase de reperfusão após isquémia renal, quando xantina oxidase converte hipoxantina em xantina. Elas lesam as células diretamente e indiretamente, promovendo uma vasoconstrição renal por reforço da degradação de derivados endoteliais de ON. Os alvos biológicos destas espécies reativas de oxigénio e nitrogénio são proteínas, ácidos gordos polinsaturados e DNA. O tecido, com o envelhecimento, mostra uma progressiva acumulação de produtos derivados da

modificação oxidativa destas biomoléculas. A mitocôndria é descrita como a maior fonte de ROS (29).

A glutathiona peroxidase (GSH-Px) e o superóxido dismutase (SOD) são dois dos principais antioxidantes enzimáticos (42). Segundo Congy et al., no envelhecimento os níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) são altos, enquanto que os níveis de SOD, GSH-Px plasmática e selênio estão baixos (29).

Pensa-se que o aumento da produção de ROS, como  $O_2^-$  e  $H_2O_2$ , e espécies reativas de nitrogénio, como  $ONOO^-$ , estejam implicadas no processo inflamatório por ação de segundos mensageiros (43). Uma via de sinalização intracelular que é importante para a inflamação é a via de fator nuclear KB (NF-KB) (44). O NF-kB é um fator de transcrição expresso por células endoteliais e células musculares lisas e a sua ativação induz transcrição de muitos genes implicados na inflamação, incluindo citocinas ( $TNF-\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ ), quimiocinas e moléculas de adesão, e pensa-se que a sua ativação crónica predispõe a doença vascular (Figura 7) (22,43,45). Este processo inflamatório associa-se à disfunção de telómeros que ocorre no envelhecimento. A disfunção mitocondrial é também implicada na patogénese do envelhecimento (44).

**Figura 7:** ON e ROS no mecanismo de envelhecimento (adaptado de Weinstein JR, Anderson S. *The aging kidney: physiological changes. Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(4):302-7, de Csiszar A, Tohn J, Peti-Peterdi J, Ungvari Z. *The aging kidney: role of endothelial oxidative stress and inflammation. Acta Physiol Hung.* 2007;94(1-2):107-15, e de Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. *Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress. Aging Dis.* 2015;6(2):109-20.).



Abreviaturas: ON- óxido nítrico. TNF- $\alpha$ - Fator de necrose tumoral alfa. IL-1 $\beta$ - Interleucina 1 beta. IL-6- Interleucina 6. NF-kB- Fator de transcrição nuclear KB.

### **3. A maior incidência de LRA devido a nefrotoxicidade em idosos**

A LRA caracteriza-se por uma redução repentina da função renal com retenção de compostos nitrogenados e outros produtos residuais que são normalmente eliminados pelos rins (11). A incidência de LRA está a aumentar e relaciona-se com o envelhecimento da população, já que os dados epidemiológicos apontam que é mais comum em idosos. Alguns estudos publicados demonstram que a LRA complica 5 a 7 % dos internamentos hospitalares por doença aguda e referem que 5 a 20% dos pacientes em unidades de cuidados intensivos (UCI), em alguns com referência a até 30% das admissões, experienciam um episódio de LRA durante o curso da sua doença, sendo 4 a 5% tratados com diálise (46). A LRA associa-se ainda a um aumento acentuado do risco de mortalidade entre os pacientes hospitalizados, principalmente nos que estão em UCI, onde as taxas de mortalidade podem ser superiores a 50% (11) e foi demonstrado que a LRA predispõe ao desenvolvimento de doença renal em estadio terminal, particularmente em idosos (16,46). Após a ocorrência de LRA na hospitalização de um idoso, foi descrita uma mortalidade após a alta de 15 a 40% (16).

Como explicado anteriormente, com a alteração da constituição corporal com o envelhecimento, a diminuição da clearance da medicação e o aumento da semi-vida de alguns fármacos, os idosos são particularmente suscetíveis à LRA, constituindo a reação adversa mais importante em idosos (16).

Os fármacos nefrotóxicos são definidos como os agentes terapêuticos que têm potencial de causar efeitos adversos na função renal como resultado de toxicidade direta ou compromisso de perfusão renal. Os tipos de disfunção renal possíveis incluem: necrose tubular aguda (NTA), lesão tubulointersticial, lesão glomerular, lesão mediada

hemodinamicamente e nefropatia obstrutiva (47). As classes de fármacos mais envolvidas são os antibióticos, os anti-inflamatórios não esteróides (AINES), os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAS) e os agentes de radiocontraste (16,47,48).

As etiologias de LRA em idosos podem ser subdivididas em três grupos: azotemia pré-renal, 35% dos casos, doença renal parenquimatosa intrínseca, 40% dos casos, e obstrução pós-renal, 25% dos casos (11,16).

Como o FSR representa 20% do débito cardíaco, a vasoconstrição renal e a reabsorção de sódio e água ocorrem como resposta homeostática à diminuição do volume circulante efetivo ou débito cardíaco, de forma a manter a pressão arterial e aumentar o volume intravascular para preservar a perfusão dos vasos sanguíneos cerebrais e coronários. Os mediadores desta resposta são Ang II, norepinefrina e ADH. Apesar da redução do FSR, a filtração glomerular pode ser mantida pela vasoconstrição da arteríola eferente renal mediada pela Ang II. A biossíntese intrarrenal de prostaglandinas vasodilatadoras, da calcitreína e das cininas, e possivelmente de ON, também aumenta em resposta à redução da perfusão renal. A autorregulação também é realizada pelo *feedback* tubuloglomerular, no qual as reduções das concentrações de soluto apresentados à macula densa provocam dilatação da arteríola aferente de forma a manter a perfusão adequada, sendo este mecanismo em parte mediado pelo ON, que se encontra diminuído nos idosos. Assim, os AINES e os inibidores da Ang II por interferirem neste processo de compensação (uma vez que os AINES inibem a síntese de prostaglandinas renais e dificultam a vasodilatação da arteríola aferente, enquanto que IECAS e ARAs limitam a vasoconstrição da arteríola eferente) levam a que o seu uso concomitante acarrete riscos particularmente altos em idosos (11). Estima-se que, para além dos IECAS,

ARAs e AINEs, que alteram a hemodinâmica renal, também os diuréticos possam contribuir para a depleção de volume em cerca de 25 % a 40 % dos casos de LRA pré-renal em idosos (16). Períodos prolongados de azotemia pré-renal podem causar lesão isquêmica designada NTA (11).

Duas causas de LRA intrínseca comuns nos idosos são a isquemia e as nefrotoxinas exógenas. A forma mais prevalente de LRA intrínseca nos idosos é a NTA que pode ocorrer secundariamente ou por nefrotoxicidade direta, nomeadamente por aminoglicosídeos, anfotericina B e cisplatina (16). Também a exposição a meios de contraste a que os idosos estão frequentemente sujeitos pode levar a LRA intrínseca de nefropatia induzida por contraste (NIC) (16). Outra causa de LRA é a nefrite intersticial aguda (NIA), implicada em cerca de 5% dos casos, e esta pode ser causada por sulfonamidas, produtos com penicilina, cefalosporinas, inibidores da bomba de prótons (IBP) ou AINES (16).

#### **4. Medidas gerais de prevenção do envelhecimento renal**

Como as alterações durante o processo de envelhecimento levam a aumento da suscetibilidade à nefrotoxicidade, torna-se importante implementar medidas de prevenção (Figura 9).

##### **4.1. Restrição calórica**

Tem sido demonstrado o efeito da restrição calórica (RC) no aumento da longevidade. Uma dieta isocalórica, com baixo conteúdo de AGEs e rica em antioxidantes reduz lesão renal e lesão cardiovascular associadas ao envelhecimento, e constata-se um aumento da longevidade demonstrado em experiências com ratos (6). A RC retarda mudanças renais

associadas à idade, incluindo glomeruloesclerose, espessamento da parede vascular, lesão isquêmica e fibrose tubulo-intersticial (6). Uma RC de cerca de 40% previne a progressão das lesões renais (24), estando demonstrado que melhora a hipertensão e o perfil metabólico e retarda a aterosclerose, bem como a disfunção diastólica em humanos. Porém, não existem estudos sobre o efeito benéfico da RC a longo prazo na função renal em humanos (Quadro 14) (6).

Vários mecanismos que explicam o efeito da RC têm sido propostos, incluindo o aumento da atividade de SIRT-1 e o aumento da AMPK (proteína cinase ativada por adenosina monofosfato) (49,50), diminuindo atividade de mTOR (10,51,52). SIRT-1, AMPK e mTOR são os três maiores reguladores do metabolismo de energia (Figura 8) (49).

Uma das primeiras vias de sinalização celular descrita foi a diminuição da concentração de glicose determinada pela adenosina monofosfato cíclico (AMPC), dependente da via da proteína quinase A (PKA), a qual sinaliza a disponibilidade da glicose para células (53). A AMPK está envolvida na biogênese mitocondrial e um desequilíbrio da sua regulação está ligado a processos associados ao envelhecimento como a obesidade e a resistência a insulina (49,50). Outra via de sinalização foi encontrada em leveduras, nas quais se descobriu que o efeito determinante da longevidade era mediado pela indução de um gene chamado *silent information regulator 2* (regulador de informação silenciosa, Sir2) que codifica a enzima histona desacetilase dependente de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD<sup>+</sup>). Estudos de proteômica comparada mostraram que a Sir2 pertence a uma classe de proteínas chamadas sirtuínas. Em mamíferos existem sete genes de sirtuínas e a sirtuína 1 (SIRT-1) é a mais parecida com Sir2, apesar da função das sirtuínas na regulação da longevidade ainda não

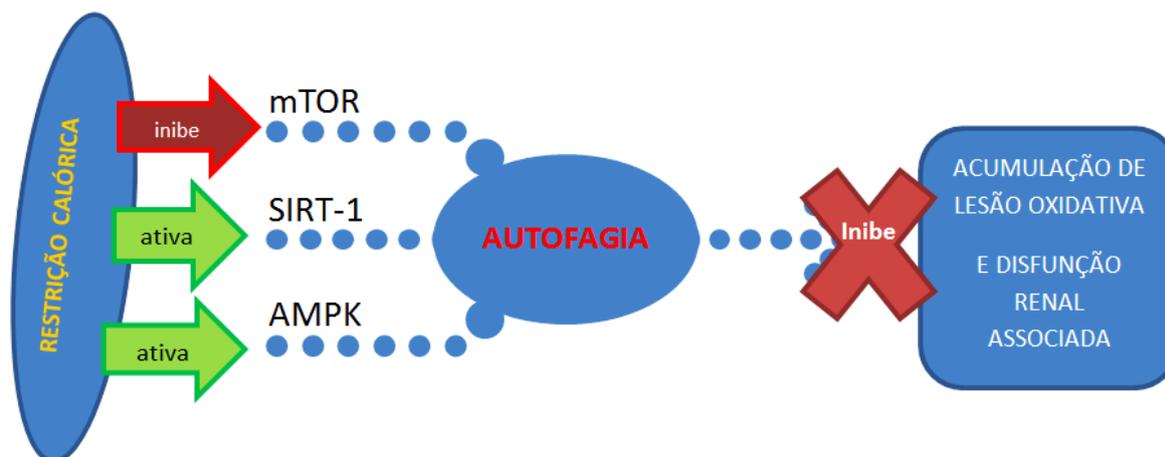
estar totalmente esclarecida (53). A SIRT-1 é expressa em maior quantidade sob RC (49,50), sendo descrito um aumento da atividade da SIRT-1 em muitos tecidos, incluindo o rim, protegendo contra a esclerose renal relacionada com a idade (6,35,51,52). Por outro lado, em estudos recentes foi demonstrada uma redução da SIRT-1 na presença de um aumento do stress oxidativo nos rins de ratos idosos. Tem sido sugerido que a SIRT-1 diminui a expressão do recetor de angiotensina AT1 e a SIRT-3 também é sugerida como molécula anti-envelhecimento (18).

Existe uma diminuição da produção de energia e um aumento da produção de ROS com a idade. A atividade autofágica mitocondrial diminuiu com a idade, sendo que a RC pode aumentar esta autofagia, retardar o aumento de lesões oxidativas no DNA mitocondrial e a progressiva acumulação de lesão oxidativa em proteínas, lípidos, DNA mitocondrial e DNA nuclear. Em circunstâncias normais as mitocôndrias disfuncionais são degradadas por autofagia, mas se a mitocôndrias lesadas não são removidas, podem produzir ROS, que agravarão ainda mais a lesão oxidativa, formando um ciclo vicioso, acelerando o processo de envelhecimento (49).

Outro regulador importante é o mTOR, *mammalian target of rapamycin*, sendo um regulador central da homeostasia energética e metabolismo celular. A montante do mTOR os principais reguladores de atividade são PI3K/PTEN/AKT e Ras/Raf/MEK/ERK. Sendo a PI3K uma enzima lipídica na qual uma das suas funções é fosforilar o fosfoinositol, o que resulta na formação de lípidos que estão envolvidos em vários processos intracelulares incluindo a proliferação, a sobrevivência da célula, a reorganização do citoesqueleto, o transporte de membrana, adesão celular, motilidade celular, angiogénese e ação da insulina

(54). A SIRT-1 e a AMPK suprimem a via de mTOR, que está ativa no envelhecimento, e, além disso, a restrição calórica desativa mTOR por desativação da via insulina/PI-3K, ativando o processo de autofagia e prevenindo assim a acumulação de lesão oxidativa (49,50).

**Figura 8:** Efeitos da restrição calórica no envelhecimento.



Abreviaturas: mTOR - *mammalian target of rapamycin*. SIRT-1- Sirtuína-1. AMPK- proteína cinase ativada por adenosina monofosfato.

Apesar dos mecanismos de lesão renal não serem claros, o sistema GH/IGF-1 (hormona de crescimento/ fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1) é visto como tendo um papel fundamental, tanto no envelhecimento renal como no sistêmico (24). Uma reduzida atividade insulina/IGF-1 tem sido associada a um prolongamento do tempo de vida em várias espécies (Quadro 13) (24). Presume-se que muitos dos efeitos da hormona de crescimento (GH) são mediados através de IGF-1, uma vez que a supressão de IGF-1 produz frequentemente fenótipos similares à supressão de GH (24). A RC diminui as atividades de GH/IGF-1, ROS (diminuindo inflamação e desregulação de matriz) e Fas (com diminuição da

apoptose) demonstrando uma renoproteção e conseqüentemente maior sobrevida (24,32). Foi ainda demonstrado que a RC atenua a expressão de p16INK4a e ARF suportando a hipótese de senescência extrínseca associada a stress (35).

**Quadro 13:** Efeitos da atividade GH-IGF-1 no processo de envelhecimento.

Chen et al.1995	Ratos transgênicos que superexpressam genes humanos e bovinos de GH demonstram desenvolvimento de glomeruloesclerose progressiva difusa.
Chen et al. 1994a,b, 1995	Ratos transgênicos que expressam antagonistas de GH não produzem lesões renais, possivelmente devido ao bloqueio de GH.
Shimokawa et al. 2002	A atividade de GH/IGF-1 extremamente reduzida pode afetar o crescimento e o desenvolvimento, mas também pode produzir efeitos deletérios na sobrevivência por facilitação da tumorigenese e comprometimento das funções imunes.
Honzenberger et al.2003	Ratos com recetor IGF-1 heterozigótico vivem 26% mais que as estirpes normais. Fêmeas mutantes vivem 33% mais, enquanto que os machos mutantes vivem 16%.
Shimokawa et al. 2003, Zha et al. 2006	Uma estirpe de ratos em que a síntese e a libertação de GH é suprimida mostra que a supressão crônica da atividade GH/IGF-1 previne a ocorrência da lesão renal associada a idade, aumentando a sobrevida.
Shimokawa et al. 2002, 2003; Zha et al., 2006	Uma redução da atividade de GH/IGF-1 em ratos transgênicos mostra que o tempo de vida em hemizigóticos é superior a homozigóticos.

Adaptado de *Razzaque MS. Does renal ageing affect survival? Ageing Res Rev. 2007 Oct;6(3):211-22.*

Abreviaturas: GH- Hormona de crescimento. IGF-1-fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1.

#### Quadro 14: Efeitos demonstrados da restrição calórica.

Razzaque et al. 1999a,b	A restrição calórica suprime a inflamação renal associada à idade, reduz moléculas que induzem apoptose como fas e reduz a produção de moléculas profibrogénicas como HSP47 e colagénios.
Abid et al.2005, Adler et al.,2004 Sohal and Wueindruch,1996	A restrição calórica suprime a lesão renal oxidativa.

Adaptado de Razzaque MS. Does renal ageing affect survival? *Ageing Res Rev.* 2007 Oct;6(3):211-22.

#### **4.2. Expressão do gene Klotho**

O gene Klotho é importante na regulação de transporte de fósforo e fosfato de cálcio e como gene e proteína anti-envelhecimento, tendo como co-recetor obrigatório o fator de crescimento fibroblástico-23 (FGF-23). Experiências com ratos demonstram que uma diminuição do gene klotho ou do FGF-23 leva a retenção de fosfato e a envelhecimento prematuro (51). Alguns fármacos têm sido testados para retardar o envelhecimento renal. Os agonistas de PPAR- $\gamma$  mostraram limitar a glomeruloesclerose e a fibrose tubulo-intersticial e melhorar a proteinúria e a TFG. O aumento da expressão do Klotho e a diminuição do stress oxidativo têm sido usados para justificar esta melhoria com os PPAR- $\gamma$  (6,55).

#### **4.3. Intervenção nutricional**

A inflamação de baixo grau crónica é uma característica do processo de envelhecimento, estando este processo acompanhado de aumento de citocinas pro-inflamatórias circulantes (56). A intervenção nutricional é uma importante estratégia para diminuir a inflamação sistémica no envelhecimento, recomendando-se uma dieta rica em polifenol de frutas, vegetais, em ácidos gordos ómega-3 e vitaminas (56). Níveis de 1,25-

dihidroxitamina D3 e do seu recetor VDR diminuem com a idade, e tem sido proposto que a suplementação com Vitamina D possa ter benefícios na preservação renal (51).

#### **4.4. Antagonistas do SRAA**

Uso de IECAs ou ARAs em pacientes idosos com proteinúria diabética ou não diabética é benéfica na diminuição da TFG (43,51). Foi demonstrado que o uso de IECA ou ARA reduz glomeruloesclerose, expansão mesangial, fibrose tubulo-intersticial e infiltração de células mononucleares com lesão mitocondrial renal (6). A associação de bloqueadores de SRAA a IECA ou ARA melhora a proteinúria e TGF- $\beta$  na urina, contudo aumenta o risco de hipercaliémia (43,51).

#### **4.5. Controlo da pressão arterial**

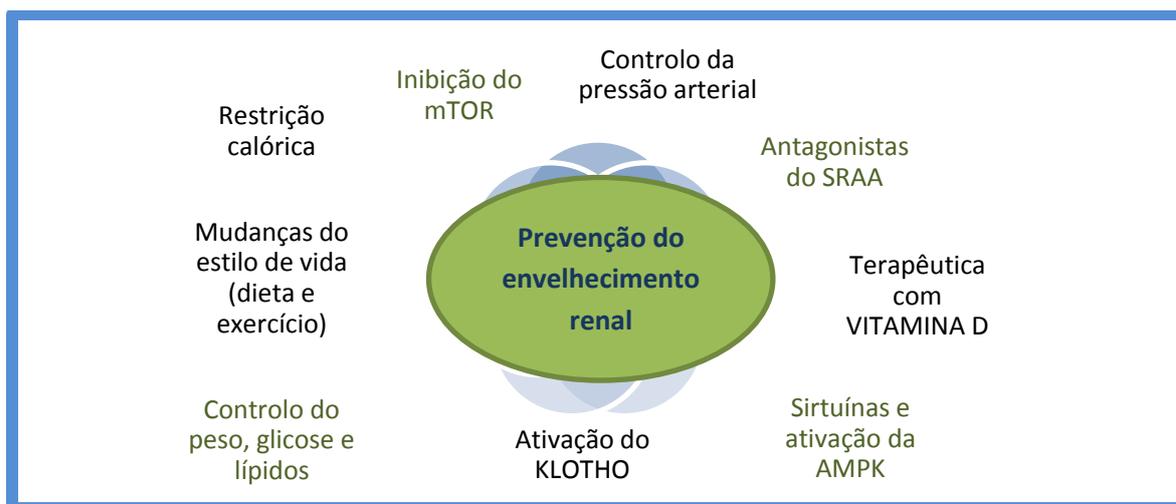
O controlo da pressão sanguínea em idosos tem como objetivo manter a perfusão adequada. O *programa de educação de hipertensão canadiana* recomenda modificação do estilo de vida incluindo restrição de sódio para 1300 mg para indivíduos de idade 51 a 70 anos e 1200 mg em indivíduos com mais de 70 anos, 30 a 60 minutos de exercício aeróbio moderado, 4 a 7 dias por semana, mais uma dieta fundamentalmente de frutas, vegetais, dieta de baixa gordura, aumento de fibra, consumo de álcool reduzido e abandono de hábitos tabágicos (51).

#### **4.6. Controlo dos fatores metabólicos e antioxidantes naturais**

Para o controlo dos fatores metabólicos e antioxidantes naturais, a perda de peso, uma dieta adequada e a prática de exercício são importantes. Uma dieta baixa em calorias e rica em antioxidantes reduz os níveis de AGEs e triglicédeos séricos e previne esclerose renal

associada ao envelhecimento (51). Por sua vez, o exercício físico regular aumenta a liberação de ON e reduz a bioatividade de ET-1, sendo, deste modo, uma boa medida de prevenção de envelhecimento (57).

**Figura 9:** Estratégias para prevenção do envelhecimento.



Abreviaturas: mTOR - *mammalian target of rapamycin*. AMPK- proteína cinase ativada por adenosina monofosfato. SRAA- sistema renina-angiotensina-aldosterona.

##### **5. Medidas de prevenção da nefrotoxicidade baseadas nas alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas no envelhecimento - a importância da TFG estimada.**

O aumento da suscetibilidade do idoso a nefrotoxicidade e as complicações associadas observadas devem-se, em grande parte, à alteração da farmacocinética e farmacodinâmica que ocorre durante o envelhecimento (39), principalmente pela sua alteração da TFG, sendo este processo ainda complicado por polimedicação frequente em idosos, que consomem o dobro da medicação, incluindo medicações nefrotóxicas, comparando com indivíduos jovens

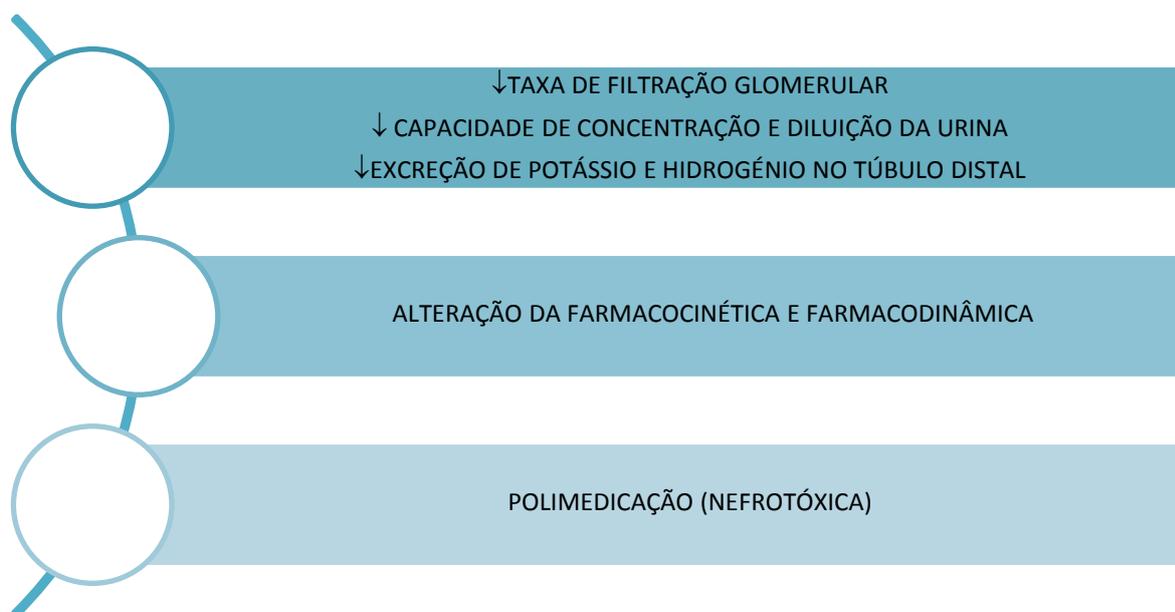
(Figura 10) (32). Torna-se assim fulcral a avaliação da TGF estimada antes da administração de qualquer um dos fármacos potencialmente nefrotóxicos.

As alterações da farmacocinética e da farmacodinâmica são a base de decisão dos ajustamentos das terapêuticas. Os ajustamentos das doses baseiam-se na alteração das quantidades das doses e dos intervalos entre as doses. Uma concentração farmacocinética pode produzir múltiplos efeitos farmacodinâmicos benéficos mas também prejudiciais (2,38). Quando há diminuição da clearance de fármacos livres é necessária uma redução de dose, pois a biodisponibilidade pode aumentar com a diminuição da clearance livre (2). A farmacodinâmica também se altera através da modulação da sensibilidade e resposta à ação dos fármacos (21). A potência de um fármaco é recíproca ao valor da concentração que produz 50% do efeito máximo (CE50). Mudanças na sensibilidade do paciente refletem-se através da alteração da CE50 que nos indica a respetiva potência do fármaco. Um aumento da sensibilidade corresponde a uma baixa CE50, enquanto que uma diminuição de sensibilidade corresponde a um alto valor da CE50 (2).

Por vezes, existe o dilema da eficácia e toxicidade aquando do ajustamento dos fármacos, por exemplo, as fluoroquinolonas têm uma toxicidade aumentada do SNC e nestes casos devem ser procurados fármacos alternativos (2). Os agentes antimicrobianos podem ter efeito dependente de concentração (depende de um nível máximo de concentração plasmática) ou de tempo (depende de uma quantidade de tempo durante o qual a concentração é superior à concentração inibitória mínima (CIM)) (38). Quando os fármacos têm efeitos dependentes da dose (como anti-infecciosos e anticancerígenos) será mais prudente prolongar o intervalo de

administração em vez de reduzir a dose. Se os fármacos têm ação tempo-dependente (como é o caso dos antivirais betalactâmicos) será relevante diminuir dose e não o intervalo (2).

**Figura 10:** Mecanismos de aumento da suscetibilidade renal a substâncias tóxicas em idosos.



Relativamente à LRA existem algumas causas preveníveis às quais é necessário estar atento: a nefropatia induzida por contraste (NIC) sem medidas profiláticas; a instabilidade hemodinâmica (como tratamento inadequado de depleção de volume/hipotensão e tratamento rápido inadequado de hipertensão); o uso de medicação inadequada (medicações nefrotóxicas, AINEs, dose de medicação inadequada ou bloqueio do SRA durante LRA); e múltiplos estímulos nefrotóxicos em simultâneo (por exemplo, o uso de contraste com medicações nefrotóxicas ou depleção de volume/hipotensão e uso de agente nefrotóxico)(58).

Estas causas e condições justificam a descrição de algumas medidas gerais de prevenção de LRA nefrotóxica como:

- Otimizar a hemodinâmica circulatória, incluindo pré-carga, o output cardíaco e a pressão arterial (evitando reduções agressivas da pressão arterial). A *European society of intensive care medicine* recomenda manter uma pressão arterial média >60 mmHg (16).
- Otimizar volume sanguíneo- expandir de forma adequada o volume do paciente, usando fluídos isotônicos como tolerado e tratar depleção de volume e hipotensão, usando fluídos e vasopressores (58).
- Manter alerta para sinais e sintomas de sépsis, tratar vigorosamente e rapidamente e tratar com antibióticos quando apropriado (59).
- Limitar o uso de fármacos nefrotóxicos, seguindo critérios de prescrição de fármacos potencialmente nefrotóxicos em idosos; evitar combinações de fármacos nefrotóxicos e ajuste da medicação de acordo com a função renal estimada e água corporal total estimada (58).
- Monitorizar os níveis dos fármacos que são potencialmente nefrotóxicos (58).

Para exposições a fármacos nefrotóxicos específicos, estratégias preventivas etiologia-específicas devem ser usadas (60).

### **5.1. Critérios usados para prevenir LRA em idosos**

A incidência de LRA em idosos hospitalizados é de 3,1% em 2000 e estudos mais recentes têm demonstrado o seu aumento, sendo o risco 3,5 a 10 vezes superior ao dos jovens. Estudos multicêntricos *2011 NEFROINT* revelam que 42,7% foram diagnosticados com LRA

nas primeiras 24h após admissão na UCI e 23% desenvolveram-na mais tarde durante a sua hospitalização (16). Dentro da UCI o mais comum efeito adverso em idosos é a LRA induzida por fármacos (16).

Em 2015 foram apresentados os *2015 American Geriatrics Society Beers Criteria* (sendo que os Critérios de Beers foram publicados pela primeira vez em 1991) e incluem uma lista de medicações potencialmente inapropriadas que devem ser evitadas em idosos ou ter um ajustamento da dose baseado na função renal de cada indivíduo e interações fármaco-fármaco documentadas. Estes critérios são aplicáveis a todos os idosos com a exclusão daqueles que estão em cuidados paliativos ou terminais (61). Estes critérios devem ser usados em conjunto com outros instrumentos de prescrição como os critérios STOPP e START que foram publicados em 2008 e foram revistos em 2015 (61). Porém, não deixando de ser uma mais-valia, o uso destes não é suficiente para evitar a nefrotoxicidade em idosos.

## **5.2. A TFG estimada na prevenção da nefrotoxicidade em idosos**

Nos idosos a estimativa da TFG é importante para medir o declínio da função renal, frequente no processo de envelhecimento, e para, se necessário, ajustar a dose da medicação, e/ou tomar decisões em relação à realização de determinado exame imagiológico de diagnóstico (com administração de meios de contraste potencialmente nefrotóxicos), evitando assim a deterioração da função renal neste grupo etário (61,62). Uma taxa de filtração glomerular diminuída aumenta o risco de acumulação de fármacos que dependem da excreção renal. A TFG é frequentemente estimada por fórmulas como *Cockcroft-Gault* (CG), *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (62,63).

A filtração glomerular não pode ser medida de forma direta, contudo, se uma substância tem a sua concentração estável no plasma, é livremente filtrada no glomérulo renal, não é secretada, reabsorvida, metabolizada ou sintetizada pelo rim, a sua concentração filtrada é igual à sua quantidade excretada na urina (63). Técnicas para a medição da TFG envolvem a medição de substâncias endógenas (como a creatinina ou a cistatina C) ou exógenas (como o iotalamato ou o iohexol) no sangue e na urina e o cálculo da TFG a partir desses valores (64,65). A TFG é considerada a melhor medida geral da função renal (63). Na prática clínica, a TFG é avaliada através de substâncias que normalmente são produzidas pelo corpo, como a creatinina e, mais recentemente, a cistatina C (63,66).

Durante muitos anos, os níveis de creatinina sérica foram a base da determinação da função renal. Contudo, apresenta várias limitações: a creatinina para além de ser livremente filtrada pelos glomérulos sofre secreção tubular e a creatinina sérica depende diretamente da massa muscular, que varia com o sexo e diminui com o processo de envelhecimento. Outros fatores podem alterar os níveis de creatinina sem alterar a TFG como alterações na dieta proteica e fármacos (como a cimetidina e fibratos), o que se torna um problema em idosos que geralmente estão polimedicados (63).

Devido a estudos realizados e à dificuldade em obter uma colheita correta de urina de 24 horas, a *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)* concluiu que a medição da clearance de creatinina através da colheita de urina de 24 horas não era superior à avaliação da TFG obtida através de equações (63).

Relativamente à cistatina C trata-se de um inibidor da protease da cisteína, com baixo peso molecular e é produzida pelas células nucleadas de modo constante. Este marcador é

livremente filtrado através da membrana glomerular, reabsorvido e catabolizado pelas células tubulares e é menos afetado pela idade, sexo, etnia e massa muscular que a creatinina. Segundo alguns estudos, apresenta melhor performance que a creatinina e que as primeiras equações para cálculo da TFG baseadas na creatinina (63), todavia o seu custo é bastante superior ao da analítica.

A equação MDRD tem sido recomendada por *KDOQI Study Group* pois permite uma melhor estimativa de TFG que a equação de CG (65,66). A TFG real e a obtida através da MDRD são muito próximas para resultados  $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  (63). A MDRD tem sido considerada a de melhor precisão para os idosos em comparação com a fórmula CG ou clearance da creatinina porque apenas requer creatinina sérica, idade, género e raça, mas não o peso nem colheitas de urina (63,66). Contudo, a equação MDRD tem também limitações. A principal limitação da equação MDRD é que tende a subestimar a TFG em níveis elevados de TFG, nomeadamente acima de  $60\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  (65,66). Diferenças da dieta ou na massa muscular não são tidas em conta na equação, não sendo claro se a equação pode ser aplicada a determinados grupos como idosos com mais de 70 anos (63,66).

O grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) publicou uma nova equação que usa as mesmas variáveis que a MDRD, mas comparativamente apresenta melhor desempenho e previsão do risco. A CKD-EPI tem menos viés, nomeadamente para  $\text{TFG} > 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , mantendo contudo uma precisão inferior ao desejável (63,66).

Nas equações de CG, MDRD e CKD-EPI, os indivíduos idosos não foram incluídos ou estavam sub-representados. Recentemente foi desenvolvida uma equação para o estudo

*Berlin Initiative Study* (BIS) para estimar a TFG baseada na creatinina, sexo e idade (foram incluídos apenas indivíduos com mais de 70 anos de idade) (67).

Investigadores de *BIS* mediram a TFG por clearance de iohexol em 610 participantes com uma média de idades de 78,5 anos. Foram comparadas duas novas equações, a BIS1, baseada na creatinina, e a BIS2, baseada na creatinina e na cistatina C, com outras equações já existentes. Em idosos a melhor estimativa e com menor viés da TFG resultou da associação de uma equação que combina creatinina sérica e cistatina C (BIS2), seguida da BIS1 e da equação de CG, todas as outras equações sobreestimavam a TFG. Concluiu-se que a BIS2 deve ser usada em idosos com 70 anos ou mais, com função renal normal ou moderadamente reduzida, e que, se cistatina C não é possível, a BIS 1 é uma alternativa aceitável (66,67).

## **6. Principais agentes de nefrotoxicidade: fisiopatologia e prevenção**

### **6.1. Contrastes iodados de utilização em radiologia**

A nefropatia induzida por contraste (NIC) é uma complicação bem estabelecida do uso de meio de contraste iodado intravenoso, representando a causa mais comum de LRA em pacientes idosos hospitalizados. A sua incidência é de cerca de 5% na população em geral e de cerca de 50% em pacientes de alto risco. O desenvolvimento de NIC está associada a aumento de morbidade, aumento do tempo de hospitalização, eventos renais e cardíacos a longo prazo e aumento da mortalidade (68–70).

A NIC é definida por um aumento absoluto de pelo menos 0,5 mg/dl ou relativo de 25% do nível de creatinina sérica, com respeito aos valores basais, que ocorre nos 3 dias

seguintes à administração intravascular de um meio de contraste, na ausência de outra patologia que o justifique (71).

O uso de meios de contraste iodados por via intravenosa veio melhorar a capacidade diagnóstica. Os primeiros contrastes iodados utilizados na prática clínica eram contrastes iônicos de elevada osmolaridade que apresentam uma incidência de reações adversas de até 15% dos pacientes (seis vezes mais que os não iônicos) e também maior nefrotoxicidade. Atualmente são comercializados contrastes iodados iônicos e diversos compostos não iônicos. Uma vez que estes contrastes iodados se eliminam quase por completo por filtração glomerular renal, que nos idosos muitas vezes se encontra reduzida, considera-se que o efeito adverso mais frequente do seu uso é a nefropatia induzida por contraste (72).

Os meios de contraste são muito utilizados nos exames de imagem cardiovascular e na Tomografia Computorizada, e o risco de LRA, apesar de reduzido na função renal normal, aumenta nos idosos (11). A incidência de NIC em pacientes submetidos a procedimentos radiográficos com uso de contraste é de aproximadamente 3,5 %, variando de 1% em pacientes previamente saudáveis e mais de 50% em pacientes de grupos de risco (68). Uma meta-análise de 2014 de 22 estudos reportam uma incidência de 13,6% de NIC em idosos ( $\geq 65$  anos) expostos a administração de contraste (16,69). Mais especificamente, 12,4% com contraste intravenoso e 15,5% em pacientes a quem foi administrado contraste intracoronário (16). Tendo sido demonstrado um risco de NIC em idosos duas vezes maior que em jovens (16,69).

A evolução mais comum da NIC caracteriza-se por elevação da creatinina sérica nas primeiras 24 a 48h, depois da exposição a meios de contraste, que atinge níveis máximos em

3 a 5 dias e regride dentro de uma semana (11). A NIC geralmente é benigna, mas pode ser requerida diálise transitória (73). É necessário calcular bem os riscos e benefícios da utilização destes contrastes em idosos, pois, devido ao declínio da função renal e complicações clínicas de diabetes e hipertensão a que estão sujeitos, são um grupo de alto risco para NIC (74).

#### **6.1.1. Mecanismo da nefrotoxicidade por meio de contraste**

O mecanismo pelo qual a NIC em idosos é causada é complexo e ainda não está esclarecido, porém, é aceite que a osmolaridade dos meios de contraste tem um papel determinante, havendo também efeitos quimiotóxicos diretos independentes da osmolaridade (72). Estudos experimentais sugerem que a patofisiologia envolve a combinação de radicais livres de oxigênio vasoconstritores, isquemia medular renal e toxicidade direta de células epiteliais tubulares (47,68,70).

#### **6.1.2. Fatores de risco para nefrotoxicidade por meio de contraste**

A idade avançada tem sido reconhecida como um importante fator de risco independente (16,69).

Outros fatores de risco para NIC para além da idade podem ser divididos em fatores de risco relacionados com o paciente e fatores de risco não relacionados com o paciente. Como fatores de risco relacionados com o paciente são descritos: disfunção renal preexistente, diabetes mellitus (DM), mieloma múltiplo, ICC, instabilidade hemodinâmica, desidratação, hipertensão, hipotensão, FEVE<40%, anemia, síndrome nefrótica e enfarte do miocárdio. Como fatores não dependentes do paciente: grande volume, alta osmolaridade, ionicidade e viscosidade do contraste, injeção intra-arterial (versus intravenosa) e a administração de

fármacos nefrotóxicos em simultâneo. O mais importante fator de risco dependente do paciente é a doença renal preexistente. Enquanto que o fator de risco mais importante relacionado com o procedimento é o volume de contraste (58,68,71).

### **6.1.3. Prevenção da nefropatia induzida por contraste**

É essencial conhecer quais são os idosos de risco para aplicar tratamentos preventivos mais eficazes. Deste modo, é recomendado avaliar a função renal antes de aplicação de agentes de contraste (74,75).

Nos idosos a idade avançada é por si só um fator de risco e a administração em simultâneo de fármacos que podem potenciar a nefrotoxicidade como AINEs, aminoglicosídeos, vancomicina e diuréticos de ansa, a que este grupo etário está comumente sujeito, é um fator de risco adicional. Assim, todos os pacientes idosos devem ser considerados como tendo risco aumentado de NIC (16,75) e devem ser aplicadas estratégias profiláticas para nefrotoxicidade por meios de contraste:

⇒ **Avaliar a função renal antes da administração de contrastes** (74,75).

São descritos critérios para pacientes em situação de risco de nefrotoxicidade a quem se recomenda a realização da medição da creatinina e TFG estimada previamente à realização de um estudo com contraste iodado programado: em pacientes com administração por via intra-arterial e TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; idade > 70 anos; história de doença renal: insuficiência renal crónica, transplante renal, tumor renal, rim único, proteinúria e cirurgia renal; história de DM; história de hipertensão

arterial em tratamento; fármacos nefrotóxicos (como AINEs, aminoglicosídeos ou furosemida); gota (72).

⇒ **Evitar a administração de contraste iodado:** sobretudo se  $TFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  e se existem outros possíveis métodos de imagem sem contraste. Porém, se a gravidade ou urgência da situação o requeira, não há contraindicação absoluta para administração de contraste (72).

⇒ **Utilizar preferencialmente contrastes de baixo perfil nefrotóxico** (74,75).

Os meios de contraste podem ser classificados de acordo com a osmolaridade, que reflete a concentração total de partículas da solução. Um meio de contraste com alta osmolaridade corresponde a cerca de 1500 a 1800 mOsm/kg, um contraste com baixa osmolaridade a 600 a 800 mOsm/kg e um contraste isoosmolar a cerca de 290 mOsm/kg (71). As guidelines recentes recomendam o uso de meios de contraste com baixa osmolaridade ou isoosmolar em pacientes com fatores de risco para NIC (68,71).

⇒ **Evitar situações de desidratação,** mantendo um volume sanguíneo adequado antes de administrar contrastes (16,72,75).

⇒ **Suspender os fármacos nefrotóxicos,** caso a condição clínica o permita, desde 48h antes da administração de contraste (72).

⇒ **Hidratação intravenosa.**

- ✓ Iniciar hidratação intravenosa com soro salino 0,9% (1 ml/Kg/h durante pelo menos 6h antes e 6h depois) ou bicarbonato de sódio 1/6 molar (3ml/kg/h uma hora antes e 1ml/Kg/h 6h depois) (72).

Solomon et al. foi o primeiro que mostrou o efeito positivo da hidratação adequada. No *CIN Consensus Working Panel recommendations*, publicado em 2006, sugere-se a expansão de volume intravenosa adequada com cristalóide isotônico (1,0-1,5 ml/kg/hr) por 3-12h antes do procedimento e por 6-24h após para prevenir NIC em doentes de alto risco (71). Também o bicarbonato de sódio pode ser usado na prevenção de NIC, pela alcalização da urina tubular, permitindo atenuar a formação de radicais livres e lesão oxidativa. Merten et al. apresenta o primeiro estudo da prevenção de NIC com bicarbonato de sódio na concentração de 154 mmol/L e neste estudo foi constatada uma diminuição da incidência de NIC (71). Porém, há controvérsias em relação a qual das duas hidratações intravenosas é melhor, uma vez que há estudos que revelam que hidratação com bicarbonato de sódio não é superior a hidratação salina na prevenção de NIC (68).

As mais recentes guidelines recomendam a expansão de volume intravenoso com a solução salina, uso de contraste de baixa osmolaridade ou isoosmolar e limite de volume de contraste, usando a mínima quantidade de contraste necessária para diagnóstico e intervenção (73,75,76). Os benefícios desta hidratação com soro salino são a expansão de volume, a diluição de meio de contraste dentro do lúmen tubular, aumento da diurese, reduzida ativação do SRA devido ao aumento de entrega de sódio ao nefrônio distal e diminuição da produção renal de ON (71).

⇒ **N-acetilcisteína**, pelos seus efeitos antioxidantes e vasodilatadores. Recentemente foi reportado que N-acetilcisteína previne NIC, pois melhora a vasodilatação dependente de endotélio na circulação coronária e periférica e é um potente antioxidante. Assim, pode ser capaz de prevenir NIC por melhorar a hemodinâmica renal e prevenir a lesão tecidual direta oxidante (71,75,77).

⇒ **Profilaxia com técnicas depurativas extrarenais.**

A remoção de contraste com hemodiálise não mostrou eficácia na prevenção de NIC (72). O uso de hemofiltração contínua antes e depois da exposição a contraste foi mostrado como tendo alguns benefícios, porém, mais estudos são necessários (72).

⇒ **Outras substâncias propostas:** mesna, ácido ascórbico, teofilina, peptídeo auricular natriurético, estatinas e aminofilina (71).

Um estudo realizado que comparou a eficácia na redução de NIC em doentes com doença renal crónica com angiografia e/ou intervenção coronária programada, da hidratação intravenosa e N-acetilcisteína oral com a administração de uma dose alta de atorvastatina durante um curto período de tempo adicionada à hidratação intravenosa e N-acetilcisteína oral, mostrou que esta associação é benéfica (78).

A adenosina pode induzir vasoconstrição da arteríola aferente e queda da TFG depois da injeção intrarrenal e infusão em ratos e cães. Como antagonista competitivo da adenosina, a aminofilina tem um efeito nefroprotetor e pode ser usada como profilaxia. Aminofilina aumenta o FSR por antagonizar os recetores de adenosina, protegendo as células tubulares (77). Um estudo realizado mostra que as profilaxias

com aminofilina ou N-acetilcisteína são mais eficazes que apenas hidratação na prevenção de NIC (77). Contudo, a estratégia ótima para prevenir NIC permanece incerta (73).

A cistatina C parece ser um bom biomarcador na predição de lesão renal aguda, porém, por ser cara, não é usada para detetar NIC (71). Sendo a NIC possivelmente causada por efeitos tóxicos diretos nas células tubulares e no glomérulo, as alterações da função renal podem ser medidas através da microglobulina beta 2 sanguínea (função glomerular) e microglobulina beta 2 urinária (função tubular) (71,75). Existem estudos que propõem também a KIM-1 como marcador de NIC (71).

## **6.2. AINEs**

Os idosos estão mais predispostos aos efeitos adversos dos AINEs por alterações da função renal associadas ao envelhecimento, existência de comorbilidades e uso de múltiplos fármacos (79). Em pacientes com mais de 60 anos o uso de AINES é responsável por mais de 25% dos casos de LRA induzida por fármacos (76).

### **6.2.1. Mecanismo de nefrotoxicidade por AINEs**

Em condições normais a função das prostaglandinas na manutenção da função renal é pequena. Porém, quando em situações de stress e com a libertação de catecolaminas o rim torna-se mais dependente de efeitos vasodilatadores das prostaglandinas na manutenção de FSR e TFG (79). No rim as prostaglandinas ajudam a manter o FSR e a filtração glomerular adequada em situações com diminuição do volume circulatório efetivo (80). Os vasoconstritores como Ang II e ET-1 estimulam a síntese e libertação de prostaglandinas

vasodilatadoras, PGE2 e PGI2, atuando como *feedback* negativo. A ação anti-inflamatória dos AINEs é primariamente mediada pela reduzida síntese de prostaglandinas como resultado da sua ação inibitória na ciclooxigenase (enzima fundamental na biosíntese de prostaglandinas) (80). Esta redução das prostaglandinas é a base dos efeitos adversos dos AINEs no rim (Quadro 15) (79,80,81), sendo que a inibição da síntese de prostaglandinas leva a aumento das ações de vasoconstrição de Ag II e ET-1 na vasculatura renal e glomérulo (79,81).

**Quadro 15:** Síndromes de nefrotoxicidade causados por AINEs.

Síndromes de nefrotoxicidade causados por AINEs
Retenção de fluído
Distúrbios electrolíticos: -hipercaliémia -hiponatrémia
Deteriorização renal aguda
S. nefrótico com nefrite intersticial
S. nefrótico com nefropatia membranosa
Necrose papilar

Adaptado de Ruiz JG, Lowenthal DT. NSAIDS and nephrotoxicity in the elderly. *Geriatr Nephrol Urol.* 1997;7(1):51-7.

A diminuição do FSR e da TFG pode ocorrer dentro de horas após a administração de AINEs. A vasoconstrição persistente pode causar lesão isquémica renal progressiva e pode necessitar de terapêutica de substituição. Outra causa de LRA induzida por AINEs é caracterizada por uma síndrome distinta de insuficiência renal e proteinúria massiva, nefrite tubulointersticial e glomerulopatia de lesão mínima. Em estudos recentes são referidos casos de nefropatia membranosa associada ao uso de AINEs (81).

A inibição das prostaglandinas por AINEs também afeta o transporte renal de sódio, água e potássio. Algum grau de retenção de sódio ocorre em um quarto dos indivíduos tratados com AINEs. Um aumento de potássio sérico é visto em cerca de 1 em cada 6 pacientes que usam AINEs. A hiponatremia é uma consequência rara do uso de AINEs. Nestes pacientes também pode haver aumento da ação de ADH (81).

A nefrite tubulointersticial é também documentada devido a efeitos alérgicos do rim. Estes processos de LRA são reversíveis com a descontinuação de AINEs, particularmente se detetados inicialmente, podendo voltar à função renal inicial (81).

### **6.2.2. Fatores de risco para a nefrotoxicidade por AINEs**

A idade avançada é por si só um fator de risco. Outros fatores de risco que podem estar associados são: a insuficiência renal, a hipoperfusão renal e a coadministração de fármacos potencialmente nefrotóxicos, particularmente os diuréticos, pelos seus efeitos de depleção de volume, e os IECAs, por removerem os efeitos protetivos da vasoconstrição da arteríola eferente da Ang II na manutenção da TFG durante a baixa perfusão do rim. Apesar da coadministração destes fármacos não estar contraindicada, a sua utilização conjunta deve ser monitorizada no respeitante à função renal (81,82).

### **6.2.3. Prevenção da nefrotoxicidade pelos AINEs**

Devem ser consideradas alternativas ao uso de AINEs, para que o seu uso seja limitado apenas a situações em que estes sejam mesmo indispensáveis, devendo nestes casos ser dada a dose efetiva mais baixa e pelo tempo mais curto possível para obter o efeito terapêutico. O idoso não deve tomá-los sem supervisão de um médico e, principalmente, se

for alérgico a aspirina, se tem problemas de estômago ou asma, doença cardíaca, HTA, doença renal ou doença de fígado ou se toma diurético. Deve ser monitorizada a função renal em pacientes com doenças sistêmicas coexistentes (como ICC, cirrose ou síndrome nefrótica) ou se recebe outros fármacos que agravam os efeitos dos AINEs no rim (tais como os IECAS e os diuréticos) (83).

### **6.3. Antibióticos e antivirais**

Vários antibióticos causam frequentemente nefrotoxicidade em idosos. A vancomicina e os aminoglicosídeos, por serem eliminados principalmente por via renal, podem levar a aumento da concentração destes, conduzindo a nefrotoxicidade, sobretudo quando já existe uma diminuição da TFG (84).

A nefrotoxicidade em idosos pode ocorrer por sobredosagem, por administração por longo tempo ou repetitiva para infecções crônicas (como doença por aspiração pulmonar ou infecções do trato urinário repetitivas) ou por interações farmacológicas devidas à polimedicação a que os idosos estão frequentemente sujeitos. Exemplos deste tipo de interação incluem o risco aditivo de desenvolvimento de nefrotoxicidade por administração de antibióticos aminoglicosídeos com outros agentes nefrotóxicos, como anfotericina B, cisplatina, ciclosporina ou vancomicina. Outras interações seriam: bloqueadores de canais de cálcio e claritromicina ou entre estatinas e macrólidos (84).

Os antimicrobianos podem levar a necrose tubular aguda, a nefrite intersticial aguda e a obstrução do lúmen tubular renal (Quadro 16) (47,84).

A necrose tubular aguda em idosos é induzida por nefrotoxinas como aminoglicosídeos, anfotericina B e vancomicina e resolve-se após suspensão da sua toma. Em geral, a LRA começa depois de 5 a 7 dias de tratamento e pode evidenciar-se mesmo após a interrupção do tratamento (11). À nefrite intersticial aguda estão associados, sobretudo antibióticos, como penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, sulfanamidas, vancomicina e rifampicina (11,84). A obstrução luminal tem sido associada a agentes antivirais como: aciclovir, ganciclovir e foscarnet. A principal causa é a baixa solubilidade dos fármacos na urina, levando a precipitação dentro do lúmen tubular que é pH dependente (11).

**Quadro 16:** Mecanismos de LRA por uso de antibióticos e antivirais (adaptado de Mizokami F, Mizuno T. *Acute Kidney Injury Induced by Antimicrobial Agents in the Elderly: Awareness and Mitigation Strategies. Drugs Aging. 2015; 32:1–12*).

#### NECROSE TUBULAR AGUDA

- aminoglicosídeos
- anfotericina B
- vancomicina
- cefaloridina
- quinolonas
- foscarnet

#### NEFRITE INTERSTICIAL

- penicilina
- metecilina
- ampicilina
- ciprofloxacina
- rifampicina
- cefalosporinas
- claritromicina
- telitromicina
- atazanavir
- trimetoprim
- sulfametoxazole
- vancomicina

#### OBSTRUÇÃO TUBULAR

- aciclovir
- sulfanilamide
- indinavir
- foscarnet
- ganciclovir

Quanto a medidas gerais de prevenção da nefrotoxicidade por antibióticos podemos referir:

- Iniciar com terapêutica empírica baseada nas guidelines e quando disponíveis no antibiograma (38);
- Obter história completa de medicação para evitar interações (38);
- Ajustar doses consoante alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas com a idade para evitar efeitos adversos (38);
- Prescrição computarizada e sistemas de suporte de decisão que possam melhorar as práticas de prescrição de antibióticos (38).

### **6.3.1. Aminoglicosídeos**

Estes são antibióticos usados extensivamente no tratamento de infeções causadas por bacilos gram negativos, incluindo infeções abdominais, infeções do tracto urinário e outras infeções adquiridas em ambiente hospitalar. A LRA não oligúrica e transitória ocorre em 10 a 30% dos pacientes tratados com aminoglicosídeos, sendo necessário cuidado na prescrição destes aos idosos pela sua maior suscetibilidade (84).

#### **6.3.1.1. Mecanismo de nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos**

Os aminoglicosídeos são filtrados livremente nos glomérulos e, em seguida, acumulam-se no córtex renal, no qual as concentrações podem ser superiores às plasmáticas (11,84). A nefrotoxicidade pode ser atribuída ao influxo do fármaco ao nível das células do túbulo contornado proximal (85).

### **6.3.1.2. Fatores de risco associados à nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos**

Este grupo etário, pela sua idade avançada, já possui um risco aumentado para nefrotoxicidade a aminoglicosídeos, e, por isso, tem sido evitado o uso desta classe de antibióticos nos idosos (85). Contudo, também outros fatores de risco para nefrotoxicidade de aminoglicosídeos têm sido identificados: DM, duração de tratamento (86) (mais de 5 dias de terapêutica, o aumento da duração corresponde a aumento da nefrotoxicidade (85)), desidratação, sépsis e a coadministração de outros fármacos nefrotóxicos, nomeadamente outros antibióticos (86). Outros fatores que têm sido relacionados com este aumento de risco são o nível de creatinina sérica aumentada e o uso concomitante de alopurinol (sendo alopurinol um inibidor da xantina oxidase que pode causar disfunção renal) (85).

### **6.3.1.3. Prevenção da nefrotoxicidade causada por aminoglicosídeos**

Os aminoglicosídeos são geralmente administrados de 8 em 8 h, porém, estudos têm demonstrado que doses menos frequentes são benéficas na redução da nefrotoxicidade (85). Têm também sido realizados estudos sobre a utilização de doses únicas ou múltiplas e risco de nefrotoxicidade (87). Estudos prévios mostram que apenas uma dose de aminoglicosídeo por dia reduz mortalidade e toxicidade associada a estes fármacos (84). Aconselha-se que a terapêutica não passe de uma semana de duração e que se evite a prescrição de aminoglicosídeos em pacientes com creatinina sérica superior a 1,7 mg/dl (85). A monitorização terapêutica de fármaco (TDM) durante o tratamento com aminoglicosídeos pode ajudar a prevenir a nefrotoxicidade, que é caracterizada por necrose tubular (84). A TDM visa a individualização posológica, com o objetivo de alcançar a máxima eficácia terapêutica

com a mínima incidência de efeitos adversos. É uma prática clínica que usa as concentrações dos fármacos, os princípios farmacocinéticos e os critérios farmacodinâmicos na individualização da posologia e na otimização da terapêutica farmacológica do doente.

### **6.3.2. Anfotericina B**

É considerado o fármaco de escolha em muitas infecções fúngicas e, por isso, em caso de uso em idosos deve ser tida precaução especial. A incidência de nefrotoxicidade induzida por anfotericina B em idosos pode atingir os 80% (84).

#### **6.3.2.1. Mecanismo de nefrotoxicidade por Anfotericina B**

A anfotericina B causa vasoconstrição renal em consequência do aumento do *feedback* tubuloglomerular e a sua nefrotoxicidade é também mediada por toxicidade direta nas células tubulares renais, com envolvimento de ROS, resultando em necrose tubular renal (11,84). A nefrotoxicidade da anfotericina B é dependente da dose e da duração de tratamento (11).

#### **6.3.2.2. Prevenção da nefrotoxicidade por Anfotericina B**

Foi desenvolvida a anfotericina liposômica para reduzir nefrotoxicidade associada a Anfotericina B (84).

### **6.3.3. Vancomicina**

É um glicopeptídeo que se usa para tratamento de infecções de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, devendo-se ter atenção ao seu uso em idosos, que podem apresentar diminuição da função renal associada ao processo de envelhecimento (84).

#### **6.3.3.1. Mecanismo da nefrotoxicidade por vancomicina**

O mecanismo pelo qual causa LRA não está bem definido. Considera-se que a vancomicina tem efeitos oxidativos no túbulo proximal renal, sendo, deste modo, as substâncias antioxidantes importantes para a prevenção de nefrotoxicidade (84). A vancomicina causa NTA, mas também pode causar nefrite intersticial e produzir reações alérgicas por formação de um hapteno (84).

#### **6.3.3.2. Fatores de risco para nefrotoxicidade por vancomicina**

São fatores de risco para a nefrotoxicidade por vancomicina: a diminuição da função renal, presente muitas vezes nos idosos, a administração concomitante de outros fármacos nefrotóxicos (como aminoglicosídeos, anfotericina B, vasopressores, ciclosporina e tacrolimus) (84,88), a terapêutica prolongada e a desidratação (84).

#### **6.3.3.3. Prevenção da nefrotoxicidade por vancomicina**

As guidelines publicadas recomendam o uso de doses que mantenham concentrações de cerca de 15 a 20 mg/L. Contudo, estudos realizados indicam que estas concentrações aumentam o risco de nefrotoxicidade e que mesmo com doses inferiores a 15mg/L a

nefrotoxicidade persiste (84). Foi recomendado, na administração de vancomicina na população idosa, o recurso a TDM (88).

#### **6.3.4. Agentes antivirais**

Os agentes antivirais podem produzir nefrotoxicidade por deposição de cristais que tendem a precipitar no lúmen do túbulo distal, obstruindo-lo. A desidratação e a concentração urinária aumentada são fatores de risco para que isto ocorra. A incidência de nefropatia por cristais em idosos com aciclovir é de cerca de 12 a 48% e em cerca de 50% destes é uma lesão reversível (84). O aciclovir pode precipitar nos túbulos renais e causar LRA por obstrução, particularmente quando é dado em bólus de alta dose ( $500 \text{ mg/m}^2$ ) ou em estado de hipovolémia associado (11). Assim, estas duas situações referidas devem exigir uma atenção especial pelo risco aumentado de LRA que acarretam. Não estão descritas medidas preventivas específicas preconizadas para este fármaco.

#### **6.4. Metotrexato**

O metotrexato inibe a dihidrofolato redutase inibindo a regeneração de tetrahydrofolato ativo na divisão de células (89), sendo assim um antagonista de ácido fólico usado numa variedade de doenças como leucemia, linfoma, osteosarcoma e doenças autoimunes, e um dos mais comuns para tratamento de artrite reumatóide e outras doenças reumáticas. Mais de 90% do metotrexato é excretado via renal, sendo a nefrotoxicidade o efeito tóxico mais comum deste tratamento (90).

A patogénese de nefropatia induzida por metotrexato ocorre por 2 mecanismos: nefropatia por precipitação de cristais ou devido a efeito tóxico direto nos túbulos renais por aumento de ROS (90).

Não estão descritas medidas preventivas específicas preconizadas para este fármaco. Porém, estudos recentes mostram que com a administração de extrato aquoso de *Allium sativum* existe uma melhoria das lesões histológicas causadas por metotrexato e este efeito protetivo deve-se às propriedades antioxidantes e de eliminação de ROS (90).

### **6.5. Outros agentes quimioterápicos**

Estudos demonstram que o envelhecimento aumenta a suscetibilidade a nefrotoxicidade induzida por cisplatina (91). A cisplatina e a carboplatina acumulam-se nas células dos túbulos proximais e causam necrose e apoptose (11). A nefrotoxicidade de cisplatina tem sido atribuída a vasoconstrição renal e a lesão renal inflamatória, oxidativa, hipóxica e apoptótica, através da ativação de citocinas e quimiocinas. O TNF- $\alpha$  é um dos maiores contribuidores para esta nefrotoxicidade e foi demonstrado que a inibição de TNF- $\alpha$  melhora a lesão renal (92).

Quanto à prevenção, o regime de hidratação intensiva tem reduzido a incidência de nefrotoxicidade por cisplatina (11). Foi ainda demonstrado que a inibição de mTORC1, usando rapamicina ou everolimus previne LRA induzida por cisplatina (50). Um estudo experimental em ratos demonstrou também o benefício do uso de pequenas doses de fenofibrato (agonista PPAR $\alpha$ ) e pioglitazona (agonista PPAR $\gamma$ ) na prevenção contra LRA induzida por cisplatina (92).

## **Discussão e conclusão**

A revisão de literatura revela, apesar de vários estudos terem sido feitos, um conhecimento ainda um pouco limitado quanto aos mecanismos, ferramentas diagnósticas e prevenção adequada a adotar nos idosos sujeitos a efeitos nefrotóxicos. Sendo que, quanto às opções profiláticas e à sua adoção em doentes idosos, os estudos a que temos acesso, atualmente, são escassos, e alguns não permitindo tirar conclusões relativamente à eficácia e segurança dos fármacos e medidas preventivas.

O processo de envelhecimento natural leva a mudanças estruturais renais nas quais se incluem a diminuição do número de glomérulos funcionais, a diminuição do tamanho dos túbulos e a fibrose intersticial com alterações vasculares associadas e mudanças funcionais que levam a diminuição da TFG na maioria dos idosos. Verificaram-se distúrbios no transporte de sódio, potássio, da carga de ácido e ureia aumentando a suscetibilidade à hiponatremia, hipercaliémia e acidose e levando a menor capacidade de concentração urinária, que, por sua vez, afetarão a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos. É de referir que, de acordo com vários estudos, o comprometimento com o processo de envelhecimento é maior no sexo masculino e que se deve provavelmente ao efeito benéfico de estrogénios no sexo feminino e ao efeito prejudicial da testosterona no sexo masculino. Também vários fatores genéticos têm sido envolvidos no processo de envelhecimento, sobretudo o gene Klotho e as sirtuínas, que protegem, e o mTOR e níveis aumentados de p16 e p21, que predisõem ao envelhecimento. Todos estes fatores, associados ao facto de os idosos estarem geralmente polimedicados e à polipatologia que muitas vezes apresentam, levam a um aumento de suscetibilidade a nefrotoxicidade. No envelhecimento existe, por outro lado, uma

diminuição da capacidade de reparação renal após lesão, agravando assim a sua suscetibilidade.

Nos idosos a reação adversa mais importante associada a fármacos é a LRA. Sendo os principais agentes associados: agentes de contraste, AINEs, IECAs, antibióticos (nomeadamente aminoglicosídeos, anfotericina B e vancomicina), agentes antivirais (como aciclovir) e agentes quimioterápicos (sobretudo com metotrexato e cisplatina).

Assim sendo e, resumidamente, nos idosos deve-se ter sempre em mente a prevalência significativa dos efeitos nefrotóxicos causados pela medicação nesta faixa etária procurando, por isso, identificar os idosos mais suscetíveis à mesma. Dentro deste grupo podem ser indicadas medidas profiláticas, especialmente nos que se consideram de alto risco. Deste modo, devem também ser procurados fatores de risco associados a cada um dos tipos de nefropatia associada aos principais agentes nefrotóxicos, nomeadamente a desidratação e a administração concomitante de outros fármacos nefrotóxicos.

A escolha da melhor atitude a tomar deve ser feita individualmente, tendo em conta o doente em todas as suas dimensões. Para além disto, são necessários mais estudos acerca dos tipos de mecanismo associado a nefrotoxicidade, uma vez que a prevenção difere consoante a sua etiologia. Contudo, estão estabelecidas medidas gerais de prevenção de envelhecimento (e conseqüente prevenção do aumento da suscetibilidade a LRA nefrotóxica) e foram demonstrados os seus benefícios em diversos estudos, nomeadamente a restrição calórica, o controlo da pressão arterial e dos fatores metabólicos, os agonistas PPAR- $\gamma$  e os antagonistas do SRAA. A restrição calórica foi considerada benéfica possivelmente por aumento de SIRT-1 e AMPK, pela supressão de mTOR e pela redução da atividade de insulina/IGF-1,

mecanismos que levam à estimulação da autofagia e reduzem a acumulação de lesão oxidativa e disfunção renal associada. Deve ser associado também um controlo da pressão arterial e dos fatores metabólicos, com restrição de sódio, exercício aeróbio moderado e uma dieta baixa em calorias e em gorduras, rica em fibra e antioxidantes, com consumo de álcool reduzido e abandono de hábitos tabágicos. Relativamente aos agonistas de PPAR- $\gamma$ , como a pioglitazona, estes têm demonstrado um aumento da expressão do gene Klotho e uma diminuição do stress oxidativo, enquanto que os antagonistas do SRAA melhoram a proteinúria e reduzem a glomeruloesclerose, a expansão mesangial, a fibrose intersticial e a inflamação.

Medidas gerais de prevenção de LRA nefrotóxica nos idosos têm também sido investigadas e defendidas. Desde logo se podem adotar medidas gerais de prevenção como: otimizar o estado hemodinâmico, expandir volume sanguíneo de forma adequada usando fluídos isotónicos, evitar o uso de fármacos nefrotóxicos quando possível e, caso necessário, ajustar doses consoante a função renal e água corporal total estimadas e monitorizar níveis de fármacos potencialmente nefrotóxicos. Sendo que para exposições a fármacos nefrotóxicos específicos, estratégias preventivas etiologia-específicas podem ser usadas, segundo os estudos que têm sido publicados.

Relativamente ao uso de contraste, quando é indispensável, devem ser usados contrastes de hipoosmolaridade e em baixo volume e poderá ser realizada uma prevenção com hidratação intravenosa salina a 0,9% ou com bicarbonato de sódio, porém, alguns estudos revelam que este não terá benefícios superiores à hidratação com soro salino. Uma prevenção com N-acetilcisteína (um poderoso antioxidante) poderá prevenir NIC, tendo sido demonstrado que a prevenção com o seu uso é superior a apenas hidratação. Também

profilaxias com técnicas depurativas extrarrenais e uso de mesna, ácido ascórbico, teofilina, estatinas ou aminofilina têm sido propostas em estudos recentes, contudo, mais investigação a este nível será necessária, uma vez que os estudos que existem são escassos e sem evidências claras destes métodos. A cistatina C parece ser um bom marcador de NIC, porém, devido ao seu custo elevado, não é habitualmente usada na deteção de NIC. Marcadores de disfunção renal em fase incipiente na NIC têm também sido estudados, nomeadamente a microglobulina beta 2 sanguínea e urinária e KIM-1, podendo constituir no futuro uma ajuda no diagnóstico.

Na prevenção da nefropatia induzida por AINEs é recomendado o seu uso nas doses efetivas mais baixas e pelo menor tempo possível, devendo ser monitorizada a função renal em pacientes com doenças sistémicas coexistentes ou se coadministram outros fármacos que agravam os efeitos renais dos AINEs (como IECAs e diuréticos).

Para prevenção de nefropatia induzida pelo uso de antibióticos recomenda-se que seja obtida uma história completa da medicação, para evitar interações medicamentosas, e que seja feito um ajuste das doses consoante as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas com a idade. Uma prescrição computadorizada e com sistemas de suporte de decisão poderá levar a uma melhor prática de prescrição de antibióticos. Especificamente em relação aos aminoglicosídeos, sugere-se que uma monitorização terapêutica de fármacos e não ultrapassar uma semana de duração de terapêutica poderá diminuir nefrotoxicidade. Para a nefropatia por vancomicina sugere-se ainda que se usem doses que mantenham concentrações inferiores a 15mg/L. No caso da Anfotericina B, e para diminuir a toxicidade, foi desenvolvida a anfotericina liposómica.

Relativamente à cisplatina, um regime de hidratação intensiva e o uso de rapamicina ou everolimus podem diminuir nefrotoxicidade. Um estudo experimental em ratos demonstrou o benefício do uso de pequenas doses de fenofibrato (agonista PPAR- $\alpha$ ) e de pioglitazona (agonista PPAR- $\gamma$ ) na prevenção contra LRA induzida por cisplatina.

Concluindo, nos idosos devemos evitar a administração de fármacos potencialmente nefrotóxicos não necessários ou em simultâneo, estar atentos a eventuais perigos destes fármacos e às suas interações e ter em conta as mudanças farmacocinéticas e farmacodinâmicas típicas do envelhecimento antes da prescrição. Existe uma discrepância entre as recomendações para ajustamentos das doses, pelo que será necessária mais informação específica sobre os fármacos e o seu potencial nefrotóxico. Por fim, a estimativa da TFG, para ajustamento das doses e para tomar decisões em relação a realizar ou não um determinado exame imagiológico de diagnóstico (com administração de meios de contraste potencialmente nefrotóxicos), é crucial para evitar a deterioração da função renal neste grupo etário.

Em suma, muitos estudos têm sido realizados acerca da problemática da nefrotoxicidade em idosos e têm surgido avanços nos últimos anos, quer acerca da sua fisiopatologia como da sua prevenção. Contudo, ainda são insuficientes e, dado que se prevê que com o envelhecimento da população a incidência desta problemática seja cada vez maior, mais investigação será necessária para que seja possível a implantação de métodos preventivos que permitam uma prestação de serviços de saúde mais eficaz, esperando-se, deste modo, contribuir para uma melhor qualidade de vida da população idosa.

## **Agradecimentos**

Agradeço ao Professor Doutor Rui Manuel Baptista Alves e ao Professor Doutor Manuel Teixeira Marques Veríssimo pela orientação, disponibilidade e incentivo prestados ao longo de todo o trabalho.

Agradeço aos meus pais e amigos por todo o apoio que me deram.

## **Bibliografia**

1. Alves R. Patologia nefrológica e envelhecimento. In: Veríssimo MT, coordenador. Geriatria fundamental Saber e Praticar. Lisboa: Lidel; 2014. p.225-232.
2. Aymanns C, Keller F, Maus S, Hartmann B, Czock D. Review on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics and the Aging Kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(2):314-327.
3. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG. The aging kidney. *Kidney Int*. 2008;74(6):710–20.
4. Karam Z, Tuazon J. Anatomic and Physiologic Changes of the Aging Kidney. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2013;29(3):555-564.
5. Hodgin J, Bitzer M, Wickman L, Afshinnia F, Wang S, O'Connor C, et al. Glomerular Aging and Focal Global Glomerulosclerosis: A Podometric Perspective. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;26(12):3162-3178.
6. Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands E, Zoccali C. The aging kidney revisited: A systematic review. *Ageing Research Reviews*. 2014;14:65-80.
7. Glasscock R. The Aging Kidney: More Pieces to the Puzzle. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86(4):271-272.
8. Lerma E. Anatomic and Physiologic Changes of the Aging Kidney. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2009;25(3):325-329.

9. Martin J, Sheaff M. Renal ageing. *J Pathol.* 2007;211(2):198-205..
10. Kanasaki K, Kitada M, Koya D. Pathophysiology of the aging kidney and therapeutic interventions. *Hypertension Research.* 2012;35(12):1121-1128.
11. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19th ed.. McGraw-Hill Education; 2015.p.1799-1811.
12. Glasscock R, Rule A. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney International.* 2012;82(3):270-277.
13. Roeder S, Stefanska A, Eng D, Kaverina N, Sunseri M, McNicholas B, et al. Changes in glomerular parietal epithelial cells in mouse kidneys with advanced age. *American Journal of Physiology - Renal Physiology.* 2015;309(2):F164-F178.
14. Wanner N, Hartleben B, Herbach N, Goedel M, Stickel N, Zeiser R, et al. Unraveling the Role of Podocyte Turnover in Glomerular Aging and Injury. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2014;25(4):707-716.
15. Pannarale G, Carbone R, Del Mastro G, Gallo C, Gattullo V, Natalicchio L, et al. The aging kidney: structural changes. *J Nephrol [Internet].* 2010;23 Suppl 1(4):S37–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20872369>
16. Baldea A. Effect of Aging on Renal Function Plus Monitoring and Support. *Surgical Clinics of North America.* 2015;95(1):71-83.

17. Musso C, Belloso W, Scibona P, Bellizzi V, Macías Núñez J. Impact of renal aging on drug therapy. *Postgraduate Medicine*. 2015;127(6):623-629.
18. Yoon H, Choi B. The renin-angiotensin system and aging in the kidney. *Korean J Intern Med*. 2014;29(3):291-295.
19. Alvis B, Hughes C. Physiology Considerations in Geriatric Patients. *Anesthesiology Clinics*. 2015;33(3):447-456.
20. Tamma G, Goswami N, Reichmuth J, De Santo NG, Valenti G. Aquaporins, Vasopressin, and Aging: Current Perspectives. *Endocrinology*. 2015; 156(3):777-88.
21. Gava A, Freitas F, Meyrelles S, Silva I, Graceli J. Gender-dependent effects of aging on the kidney. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(9):905-913.
22. Weinstein J, Anderson S. The Aging Kidney: Physiological Changes. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2010;17(4):302-307.
23. Okamura D, Pennathur S. The balance of powers: Redox regulation of fibrogenic pathways in kidney injury. *Redox Biology*. 2015;6:495-504.
24. Razzaque M. Does renal ageing affect survival? *Ageing Research Reviews*. 2007;6(3):211-222.
25. Abdel-Rahman E, Okusa M. Effects of Aging on Renal Function and Regenerative Capacity. *Nephron Clinical Practice*. 2014;127(1-4):15-20.
26. Kim J, Hwang K, Park K, Kong I, Cha S. Biological Role of Anti-aging Protein Klotho. *Journal of Lifestyle Medicine*. 2015;5(1):1-6.

27. Kwon Y, Kim J, Lee C, Kim H. Expression of SIRT1 and SIRT3 varies according to age in mice. *Anat Cell Biol.* 2015; 48(1): 54–61.
28. Lin C, Chen J, Ziman B, Marshall S, Maizel J, Goligorsky M. Endostatin and kidney fibrosis in aging: a case for antagonistic pleiotropy? *AJP: Heart and Circulatory Physiology.* 2014;306(12):H1692-H1699.
29. Jerkić M, Vojvodić S, López-Novoa JM. The mechanism of increased renal susceptibility to toxic substances in the elderly. *Int Urol Nephrol.* 2001;32(4):539-47.
30. Chan R, Michelis MF. Nephrologic complications of drug therapy in the elderly. *Geriatr Nephrol Urol.* 1998; 8(1):29-44
31. Samiy AH. Renal Disease in the Elderly. *Medical Clinics of North America.* 1983; 67(2): 463-477.
32. Schmitt R, Cantley L. The impact of aging on kidney repair. *AJP: Renal Physiology.* 2008;294(6):F1265-F1272.
33. Susnik N, Melk A, Schmitt R. Cell aging and kidney repair. *Cell Cycle.* 2015; 14(22):3521-2.
34. Schmitt R, Susnik N, Melk A. Molecular aspects of renal senescence. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2015;20(4):412-416.
35. Famulski K, Halloran P. Molecular events in kidney ageing. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2005;14(3):243-248.

36. Wadhwa R, Sugihara T, Taira K, Kaul SC. The ARF-p53 senescence pathway in mouse and human cells. *Histol Histopathol.* 2004; 19(1):311-6.
37. Chang EI, Loh SA, Ceradini DJ, Chang EI, Lin S, Bastidas N, et al. Age Decreases Endothelial Progenitor Cell Recruitment Through Decreases in Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$  Stabilization During Ischemia. *Circulation.* 2007;116(24):2818-2829.
38. Corsonello A, Abbatecola A, Fusco S, Luciani F, Marino A, Catalano S, et al. The impact of drug interactions and polypharmacy on antimicrobial therapy in the elderly. *Clinical Microbiology and Infection.* 2015;21(1):20-26.
39. Vajapey R, Rini D, Walston J, Abadir P. The impact of age-related dysregulation of the angiotensin system on mitochondrial redox balance. *Frontiers in Physiology.* 2014; 5:439.
40. Lumbers ER, Pringle KG, Wang Y, Gibson KJ. The renin–angiotensin system from conception to old age: the good, the bad and the ugly. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013; 40(11):743-52.
41. Baylis C. Changes in renal hemodynamics and structure in the aging kidney; sexual dimorphism and the nitric oxide system. *Experimental Gerontology.* 2005;40(4):271-278.
42. Ferreira ALA, Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Revista de Associação Médica Brasileira.* 1997; 43(1): 61-8.
43. Csiszar A, Tohn J, Peti-Peterdi J, Ungvari Z. The aging kidney: role of endothelial oxidative stress and inflammation. *Acta Physiologica Hungarica.* 2007;94(1-2):107–15.

44. Inagi R. Glycative stress and glyoxalase in kidney disease and aging. *Biochem Soc Trans.* 2014; 42(2):457-60.
45. Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress. *Aging and Disease.* 2015; 6(2):109-20.
46. Himmelfarb J. Acute Kidney Injury in the Elderly: Problems and Prospects. *Seminars in Nephrology.* 2009;29(6):658-664.
47. Bicalho MD, Soares DB, Botoni FA, Reis AMM, Martins MAP. Drug-Induced Nephrotoxicity and Dose Adjustment Recommendations: Agreement Among Four Drug Information Sources. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2015;12(9):11227-11240.
48. Mandal A, Baig M, Koutoubi Z. Management of Acute Renal Failure in the Elderly. *Drugs & Aging.* 1996;9(4):226-250.
49. Ning Y, Cai G, Zhuo L, Gao J, Dong D, Cui S, et al. Short-term calorie restriction protects against renal senescence of aged rats by increasing autophagic activity and reducing oxidative damage. *Mechanisms of Ageing and Development.* 2013;134(11-12):570-579.
50. Fougeray S, Pallet N. Mechanisms and biological functions of autophagy in diseased and ageing kidneys. *Nat Rev Nephrol.* 2014;11(1):34-45.
51. Choudhury D, Levi M. Kidney aging — inevitable or preventable? *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(12):706-717.

52. Wiggins J. Why Do Our Kidneys Get Old? *Nephron Experimental Nephrology*. 2011;119 Suppl 1:e1-5.
53. Genaro PS, Sed Ks, Araújo ML. O efeito da restrição calórica na longevidade. *Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]*. 2009 ; 53(5):667-672. Available from:[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302009000500019&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000500019&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000500019>.
54. Oliveira TRF. Via de sinalização mTOR e efeito dos seus inibidores no tratamento do cancro [monografia]. Porto: Faculdade Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa; 2013.
55. Yang H, Fogo A. Fibrosis and renal aging. *Kidney International Supplements*. 2014;4(1):75-78.
56. Panickar KS, Jewell DE. The beneficial role of anti-inflammatory dietary ingredients in attenuating markers of chronic low-grade inflammation in aging. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2015;23(2):59-70.
57. Barton M. Aging and endothelin: Determinants of disease. *Life Sciences*. 2014;118(2):97-109.
58. Yamout H, Levin ML, Rosa RM, Myrie K, Westergaard S. Physician Prevention of Acute Kidney Injury. *The American Journal of Medicine*. 2015;128(9):1001-1006.
59. Boling B. Renal Issues in Older Adults in Critical Care. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2014;26(1):99-104.

60. Rosner MH. Acute Kidney Injury in the Elderly. Clin Geriatr Med [Internet]. Elsevier Inc; 2013;29(3):565–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2013.05.001>
61. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2015;63(11):2227-2246.
62. Maanen ACD, Jansen PAF, Proost JH, Egberts TCG, Zuilen AD Van, Stap D Van Der, et al. Renal function assessment in older adults. British Journal of Clinical Pharmacology. 2013;76(4):616-23.
63. Teixeira AMRC. Métodos de screening da insuficiência renal crónica: fórmulas de estimativa, suas limitações, aplicações em faixas etárias e relevância clínica [Dissertação]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto; 2013.
64. Garasto S, Fusco S, Corica F, Rosignuolo M, Marino A, Montesanto A, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate in Older People. Biomed Res Int. 2014; 2014:1-12.
65. Martus P, Ebert N, Van der Giet M, Jakob O, Schaeffner ES. An efficient approach for glomerular filtration rate assessment in older adults. British Journal of Clinical Pharmacology. 2014;78(2):384-392.
66. Malheiro J, Santos J. Equations for glomerular filtration rate estimation use in the elderly. Port J Nephrol Hypert. 2014; 28 (1):22–30.

67. Fernandes N, Fernandes NMS, Magacho EGC, Bastos MG. Nomogram for estimating glomerular filtration rate in elderly people. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2015;37(3):379-381.
68. Gomes VO, Lasevitch R, Lima VC, Brito FS Jr, Perez-Alva JC, Moulin B, et al. Hydration with Sodium Bicarbonate Does Not Prevent Contrast Nephropathy: A Multicenter Clinical Trial. *Arq Bras Cardiol.* 2012; 99(6):1129-34.
69. Song W, Zhang T, Pu J, Shen L, He B. Incidence and risk of developing contrast-induced acute kidney injury following intravascular contrast administration in elderly patients. *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 85–93.
70. Palli E, Makris D, Papanikolaou J, Garoufalis G, Zakyntinos E. Contrast-Induced Nephropathy in Aged Critically Ill Patients. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2014;2014:1–6.
71. Ludwig U, Keller F. Prophylaxis of Contrast-Induced Nephrotoxicity. Hindawi Publishing Corporation; *Biomed Res Int.* 2014;2014:1-8.
72. Ribelles CR, Fuster MAS, Pamies GJ. Contrastes yodados de utilización en Radiología. *Radiología.* 2014;56 (S1):12-20.
73. Briguori C, Airolidi F, Andrea DD, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, et al. Renal insufficiency following contrast media Administration Trial ( REMEDIAL ) A Randomized Comparison of 3 Preventive Strategies. *Circulation.* 2007;115(10):1211-7.

74. Miao Y, Zhong Y, Yan H, Li W, Wang B, Jin J. Alprostadil plays a protective role in contrast-induced nephropathy in the elderly. *Int Urol Nephrol*. 2013; 45(4):1179-85.
75. Solomon R, Deray G; Consensus Panel for CIN. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: Practical recommendations. *Kidney Int Suppl*. 2006 Apr; (100):S51-3.
76. Presta P, Lucisano G, Fuiano L, Fuiano G. The kidney and the elderly : why does the risk increase? *Int Urol Nephrol*. 2012; 44(2):625-32.
77. Kinbara T, Hayano T, Ohtani N, Furutani Y, Moritani K, Matsuzaki M. Efficacy of N-acetylcysteine and aminophylline in preventing contrast-induced nephropathy. *J Cardiol* [Internet]. Japanese College of Cardiology; 2010;55(2):174–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2009.10.006>
78. Toso A, Maioli M, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, et al. Usefulness of Atorvastatin (80 mg) in Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Chronic Renal Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2010;105(3):288-292.
79. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Acute Renal Failure in Elderly Persons. *American Journal of Epidemiology*. 2000;151(5):488-496.
80. Solomon DH, Gurwitz JH. Toxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Elderly: Is Advanced Age a Risk Factor? *The American Journal of Medicine*. 1997;102(2):208-215.

81. Ruiz JG, Lowenthal DT. NSAIDs and nephrotoxicity in the elderly. *Geriatric Nephrology and Urology*. 1997; 7: 51-57.
82. Adhiyaman V, Shah IU, Asghar M, Oke A, White AD. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med*. 2001; 94(10):512-4.
83. Meara AS, Simon LS. Advice from Professional Societies: Appropriate Use of NSAIDs. *Pain Med*. 2013;14(suppl 1):S3-S10.
84. Mizokami F, Mizuno T. Acute Kidney Injury Induced by Antimicrobial Agents in the Elderly: Awareness and Mitigation Strategies. *Drugs Aging*. 2015;32(1):1-12.
85. Paterson DL, Robson JMB, Wagener MM. Risk Factors for Toxicity in Elderly Patients Given. *J Gen Intern Med*. 1998; 13(11): 735–739.
86. Raveh D, Kopyt M, Hite Y, Rudensky B, Sonnenblick M, Yinnon AM. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *QJM*. 2002 May;95(5):291-7.
87. Baciewicz AM, Sokos DR, Cowan RI. Aminoglycoside-Associated Nephrotoxicity in the Elderly. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2003; 37(2):182-6.
88. Masuda N, Maiguma T, Komoto A, Haruki Y, Sugiyama T, Kondo S, et al. Impact of pharmacist intervention in preventing nephrotoxicity from vancomycin. *Int Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2015; 53(4):284-91.

89. Stark AN, Jackson G, Carey PJ, Arfeen S, Proctor SJ. Severe renal toxicity due to intermediate-dose methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989;24(4):243-5.
90. Ahmed W, Zaki A, Nabil T. Prevention of methotrexate-induced nephrotoxicity by concomitant administration of garlic aqueous extract in rat. *Turk J Med Sci.* 2015;45(3):507-16.
91. Wen J, Zeng M, Shu Y, Guo D, Sun Y, Guo Z, et al. Aging increases the susceptibility of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Age (Dordr).* 2015; 37(6):112.
92. Helmy MM, Helmy MW, El-Mas MM. Additive Renoprotection by Pioglitazone and Fenofibrate against Inflammatory, Oxidative and Apoptotic Manifestations of Cisplatin Nephrotoxicity: Modulation by PPARs. *PLoS One.* 2015; 10(11):e0142303.