



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

GONÇALO NUNO PINTO PIMENTA DO VALE

***DOENTE IDOSO COM DOENÇA RENAL CRÓNICA:
ADEQUAÇÃO POSOLÓGICA DA METFORMINA***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA VERÍSSIMO
DOUTOR ROGÉRIO VICENTE FERREIRA

MARÇO/2017

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DOENTE IDOSO COM DOENÇA RENAL CRÓNICA:
ADEQUAÇÃO POSOLÓGICA DA METFORMINA

Autores:

Gonçalo Nuno Pinto Pimenta do Vale(1),

Prof. Dr. Manuel Teixeira Veríssimo(1)

Dr. Rogério Vicente Ferreira (1)

(1) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Correspondência:

Gonçalo Nuno Pinto Pimenta do Vale

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Rua Gomes Freire, n.º35, 1ºandar, 3000-353 Coimbra

E-mail: gnpvale14@gmail.com

AGRADECIMENTOS

Ao Senhor Professor Manuel Veríssimo, pelo seu apoio e por ter acreditado e confiado em mim, até ao fim.

Ao Dr. Rogério Ferreira, pela ajuda, compreensão e tempo dispendido para a realização deste trabalho.

Aos meus amigos que me deram força e incentivo para continuar, mesmo nos momentos mais difíceis.

Em especial ao João Paulo e à Mégane, que mesmo em fases complicadas para mim, sempre me deram força e me fizeram não perder o foco na elaboração deste trabalho e na sua importância.

À Leonor, pela sua amizade e indispensável apoio ao longo de todo este processo, por ter “estado sempre lá”.

À minha família: mãe, pai, irmão e avós que me ajudaram a ser quem sou e que estão sempre, e incondicionalmente, do meu lado. E a quem, neste momento em particular, agradeço todo o apoio, incentivo e paciência.

RESUMO

Introdução: O rim é um órgão que desempenha múltiplas funções no organismo. Associado ao declínio da função renal, está a alteração da farmacocinética e farmacodinâmica de diversos fármacos, o que vai condicionar a eficácia terapêutica e a sua possível toxicidade ou efeitos adversos. Os idosos são um grupo de particular risco para a iatrogenia dado o frequente declínio “silencioso” da função renal associado ao envelhecimento e à polimedicação utilizada no tratamento das várias comorbilidades que os afetam. A maioria das complicações pode ser evitada/atrasada se, atempadamente, for feito um ajuste posológico adequado ao estadió da Doença Renal Crónica (DRC), ou até a suspensão do fármaco quando já indicado. Este trabalho focou-se num dos fármacos mais utilizados na terapêutica crónica dos doentes idosos e que mais frequentemente carece de atenção à taxa de filtração glomerular do doente para suspensão atempada quando necessário: a metformina.

Materiais e Métodos: A amostra de dados a analisar no estudo foi recolhida a partir de cartas de alta de doentes internados no Serviço de Medicina Interna A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, retrospectivamente, iniciando em 31 de dezembro de 2015 e recuando até serem identificados 100 doentes com DRC a tomar metformina. Utilizando o último valor de Creatinina sérica disponível antes da alta hospitalar, a taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada com base na Equação MDRD e na Equação CKD-EPI. Foi avaliada a necessidade de suspensão de Metformina por TFG inadequada à sua utilização (à data de alta) com base nas recomendações constantes nas Normas de Orientação Clínica Nacionais da Direção Geral de Saúde e guidelines aplicáveis para este fármaco. A análise dos dados foi efectuada utilizando o Software SPSS versão 24. Para o tratamento dos mesmos foram usados métodos de estatística descritiva.

Resultados: dos 100 doentes identificados, 71% eram do sexo feminino. O valor médio de Creatinina sérica dos doentes foi 1,28 mg/dL (desvio padrão de ± 0.43). As TFG calculadas a partir das Fórmulas MDRD e CKD-EPI não apresentaram uma diferença estatisticamente significativa entre os valores calculados ($p > 0,05$). Perante uma percentagem de 99% de doentes medicados com Metformina na data de admissão, verificou-se uma redução para apenas 29% de doentes com Metformina prescrita na data de alta hospitalar. Destes cerca de metade apresentava TFG < 60 mL/min à data de alta, sendo que 4 tinham mesmo TFG de 31 a 40 mL/min.

Conclusão: Foi possível aferir a partir deste estudo que a prescrição de fármacos como a Metformina em doentes idosos com DRC carece ainda de um maior cuidado. É necessário atentar na prescrição de fármacos, procurar possíveis comorbilidades ou contra-indicações para os mesmos, e fazer com maior regularidade ajustes da medicação à TFG, estando alerta para o seu declínio.

PALAVRAS CHAVE

Doença renal crónica; Posologia; Taxa de Filtração Glomerular; Metformina

ABSTRACT

Introduction: The kidney plays a very important role of functions in the organism, such as the excretion of products of various metabolisms, production of hormones, regulation of the electrolyte balance and acid-base balance and blood pressure. With the declining renal function process, the pharmacokinetics and pharmacodynamics of several drugs change, which will affect the therapeutic efficacy and its possible toxicity or adverse effects. Elderly patients are at higher risk for iatrogenicity because of the frequent "silent" decline of renal function associated with aging and the polymedication used to treat their comorbidities. Most of the medical complications can be avoided or at least delayed if adequate dose adjustment is achieved under the stage of Chronic Renal Disease of the patient. Suspension of the drug is the other option when already indicated.

Patients and Methods: This study focused on one of the most commonly used drugs in chronic patient therapy and that more often requires attention to the glomerular filtration rate of the patient for timely suspension when necessary: metformin. The sample of data analyzed in the study was collected from letters of discharge from patients admitted to the Internal Medicine Service A of the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra retrospectively, starting on December 31, 2015 and going back until 100 patients were identified as taking metformin and having Chronic Renal Disease. Using the last serum Creatinine value available before hospital discharge, the glomerular filtration rate (GFR) was estimated based on MDRD Equation and CKD-EPI Equation (given the frequent absence of record of patient's weight on the discharge chart or Clinical diaries, which would make it impossible to use the Cockcroft-Gault equation). It was evaluated the need for suspension of Metformin due to inadequate GFR (at discharge) based on the recommendations contained in the National Clinical Guidance Standards issued by the General Directorate of Health and applicable international guidelines for this drug.

Results: With a sample of 100 people, where 71% of patients were female, and the average value of Creatinine in patients was 1.28 mg/dL (standard deviation of ± 0.435), the TFG calculated from the MDRD and CKD-EPI didn't show a statistically significant difference between the calculated values ($p > 0.05$). 99% of patients received Metformin at the time of admission. A reduction to only 29% of patients receiving Metformin prescribed on hospital discharge date was verified.

Conclusion: It was possible to verify that the prescription of drugs like Metformin in elderly patients with CKD needs a greater care, as well as the attention given to the decline of the renal function and the search for comorbidities and contraindications to the prescribed drugs.

KEYWORDS

Chronic Renal Disease; Glomerular filtration rate; Metformin ; proper dosing

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

DGS Direção Geral de Saúde

DRC Doença Renal Crónica

IRC Insuficiência Renal Crónica

MDRD Modification of Diet in Renal Disease

TFG Taxa de Filtração Glomerular

ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO	10
1.	DOENÇA RENAL CRÓNICA.....	10
1.1.	<i>Fórmula MDRD (estudo Modification of Diet in Renal Disease)</i>	12
1.2.	<i>Fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)</i>	12
2.	IDOSOS	13
3.	METFORMINA	14
II.	OBJECTIVOS, MATERIAL E MÉTODOS	15
III.	RESULTADOS	17
1.	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	17
IV.	DISCUSSÃO	23
V.	CONCLUSÃO	26
VI.	REFERÊNCIAS.....	27

I. INTRODUÇÃO

No presente capítulo apresentar-se-á a revisão da literatura que fundamenta este estudo. É abordada a Doença Renal Crónica (DRC), nomeadamente no doente idoso, e o uso da metformina nesta faixa etária.

1. Doença Renal Crónica

O rim é um órgão que desempenha múltiplas funções no organismo, como a excreção de produtos finais de diversos metabolismos, produção de hormonas, regulação dos equilíbrios hidroeletrólítico e ácido-base e regulação da pressão arterial.

A prevalência da DRC encontra-se em franco crescimento no mundo. Esta representa um estado de disfunção renal, consequência de um processo patológico lentamente progressivo. Esta disfunção, ao contrário da disfunção que ocorre na doença renal aguda, é irreversível, não ocorrendo regeneração de parênquima renal.^{1,2}

A deterioração da função renal normal até IRC sintomática processa-se, habitualmente, segundo estádios sucessivos:

- **Função renal diminuída** – A função renal está ligeiramente reduzida, mantendo as funções biossintéticas, excretora e reguladora. O doente não apresenta sintomas (assintomático) embora ocorra uma destruição apreciável da função renal. Não se verificam, geralmente, alterações dos níveis séricos de ureia e creatinina ou estes estão ligeiramente elevados. A Taxa de Filtração Glomerular (TFG) é cerca de 35 a 50% do normal.

- **Insuficiência renal** – A TFG é cerca de 20 a 35% do normal. Começa a ocorrer retenção azotada, geralmente associada a uma ligeira anemia e hipertensão. Ocorre poliúria e nictúria, como resultado da diminuição da capacidade de concentração de urina.

- Insuficiência Renal Avançada ou Falência Renal – A TFG diminui para menos de 20/25% do normal. A função renal deteriorada provoca alterações constantes tais como retenção azotada, isostenúria, acidose metabólica e hipocalcémia. Por dificuldades de regulação do volume e composição de solutos os doentes podem apresentar edemas. Surge urémia, com complicações neurológicas, gastrointestinais e cardiovasculares.

- Nefropatia em Estado Terminal – Surge o síndrome urémico, como resultado de um conjunto de sinais e sintomas directamente relacionados com a acumulação de metabolitos no sangue, por dificuldade de excreção renal. A TFG é menor que 10 a 15% da função renal normal. ^{2,3,4,5,6}

A classificação da doença renal crónica mais amplamente aceite na actualidade é a definida pela “Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative”, que engloba 5 estadios diferentes, dependente dos níveis da taxa de filtração glomerular.

Assim, estamos perante insuficiência renal crónica se houver redução do ritmo ou taxa de filtração glomerular: ³

- Estadio 1 – TFG ≥ 90 ml/min/1,73 m²

Há uma ligeira lesão renal, mas com TFG mantida;

- Estadio 2 – TFG: 60 - 90 ml/min/1,73 m²

Insuficiência renal com uma ligeira redução da TFG;

- Estadio 3 – TFG: 35 - 59 ml/min/1,73 m²

Insuficiência renal e presença de uma moderada redução da TFG;

- Estadio 4 – TFG: 15 - 29 ml/min/1,73 m²

Insuficiência renal com uma severa redução da TFG;

- Estadio 5 – TFG: ≤ 15 ml/min/1,73 m²

Falência renal.

Associada à perda da função renal, está a alteração da farmacocinética e farmacodinâmica de diversos fármacos, o que vai condicionar tanto a eficácia terapêutica como, e principalmente, a sua possível toxicidade ou efeitos adversos. ³

1.1. Fórmula MDRD (estudo Modification of Diet in Renal Disease)

$$\text{TFG} = 186 * \text{creatinina_sérica}^{-1,154} * \text{idade}^{-0,203} * \text{multiplicador}$$

A fórmula MDRD é uma estimativa útil da taxa de filtração glomerular em adultos, já que tem em conta os fatores relacionados à geração de creatinina e não apenas o valor da creatinina sérica. Esta fórmula determina uma estimativa da TFG usando os valores de creatinina sérica e a idade do doente. Para ajustar a estimativa de acordo com a raça e gênero é utilizado um multiplicador, cujos valores são: ^{7,8}

- 1,21 para negros
- 0,742 para mulheres não-negras
- 1,0 para todas outras pessoas

1.2. Fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

$$\text{GFR} = 141 * \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha * \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1,209} * 0.993^{\text{Age}} * \text{multiplicador}$$

A fórmula CKD-EPI foi elaborada numa tentativa de criar uma fórmula para estimar a taxa de filtração glomerular de uma forma ainda mais precisa que a calculada a partir do uso da equação MDRD.

Para melhor se perceber a equação CKD-EPI, “Scr” corresponde ao valor de creatinina sérica (mg/dL), “K” é uma constante com o valor de 0,7 se doente do sexo feminino e 0,9 se

do sexo masculino, α tem o valor de -0,329 para o sexo feminino e -0,411 para o sexo masculino. “Min” indica o valor mínimo de Scr/k e “Max” o valor máximo de Scr/k. Esta fórmula, tal como acontece com a equação MDRD, determina uma estimativa da TFG com recurso aos valores de creatinina sérica e à idade do doente e para ajustar a estimativa de acordo com a raça e gênero, são utilizados os seguintes multiplicadores:

- 1,018 para o sexo feminino
- 1,159 para a raça negra

O recurso a esta equação é recomendado quando se pretende calcular e obter valores de TFG acima de 60 mL/min/1.73. ^{9,10}

2. Idosos

Os idosos são um grupo de particular risco para a iatrogenia. Com o avançar da idade, vai ocorrendo um frequente declínio “silencioso” da função renal associado ao próprio envelhecimento e também à polimedicação utilizada no tratamento das várias comorbilidades que os afectam.

A maioria das alterações passíveis de serem provocadas é previsível e pode ser evitada/atrasada se, atempadamente, for feito o ajuste posológico adequado ao estadió da Doença Renal Crónica, ou a suspensão do fármaco quando já indicado.

Atendendo aos fármacos mais utilizados na terapêutica crónica dos doentes portugueses e aqueles que mais frequentemente carecem de atenção para ajuste face à taxa de filtração glomerular, foi selecionado um fármaco exemplificativo deste problema, a Metformina. ^{2,6,11,12}

3. Metformina

A metformina (derivado da guanidina) é um medicamento amplamente usado para o tratamento oral da *diabetes mellitus* tipo 2. Derivado da guanidina, pertence à classe farmacológica das biguanidas.

É considerada como terapêutica de primeira linha e é usada em monoterapia ou em associação com outros fármacos antidiabéticos ou com a insulina.

Os seus mecanismos de ação principais são a diminuição da insulinoresistência ao nível dos tecidos periféricos (com um aumento do uso de glucose pelos tecidos musculares), a redução da absorção intestinal de glucose e a diminuição da neoglicogênese hepática.

É eliminada exclusivamente por via renal, inicialmente por filtração glomerular seguida de secreção tubular.

Por este motivo, o seu uso em condições de diminuição da função renal poderá causar situações comprometedoras de vida, como é o caso da acidose láctica, um tipo de acidose metabólica.^{13,14,15}

Por tudo isto, segundo a norma de orientação clínica da DGS 001/2011 que foi atualizada em 27/04/2015¹⁶, devemos começar a ter precauções com a terapêutica com Metformina a partir do momento em que a TFG se situa igual ou inferior a 60 ml/min/1,73 m², sugerindo a suspensão da mesma.

II. OBJECTIVOS, MATERIAL E MÉTODOS

A amostra de dados a analisar no estudo foi recolhida a partir da consulta de cartas de alta de doentes internados no Serviço de Medicina Interna A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, retrospectivamente. Foi iniciada a pesquisa em cartas de alta da data de 31 de dezembro de 2015 e recuando até serem identificados 100 doentes idosos com DRC e a tomar Metformina.

O conjunto de dados recolhidos teve como critérios de pesquisa serem doentes idosos (≥ 65 anos), com doença renal crónica documentada na Carta de Alta que estivessem sob terapêutica com Metformina, quer à data de internamento, quer no momento da alta. O valor de creatinina sérica basal (foi usado o último valor de análise colhida no internamento – valor antes da alta) e a raça do doente foram também variáveis tidas em consideração. Foi recolhida informação relativa à toma concomitante de diuréticos tiazídicos nestes mesmos doentes.

A taxa de filtração glomerular foi estimada com base na Equação MDRD e com base na Equação CKD-EPI, sendo os valores comparados. A Equação de Cockcroft-Gault, atendendo à frequente ausência de registo do peso do doente, não foi utilizada.

A adequação posológica foi avaliada com base em normas de orientação clínica nacionais (da DGS) e guidelines internacionais aplicáveis para esta classe de fármacos.

A análise dos dados deste trabalho foi efectuada com recurso ao Software estatístico “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) versão 24. Para o tratamento dos mesmos foram usados métodos de estatística descritiva.

Com este trabalho pretendeu-se verificar a percentagem de doentes adequadamente medicados com Metformina à data de alta do Serviço de Medicina Interna A, atendendo à sua função renal. Verificou-se também o nível de cuidado por parte dos médicos no acto da

prescrição farmacológica e a sua adequação posológica a doentes idosos com doença renal crónica.

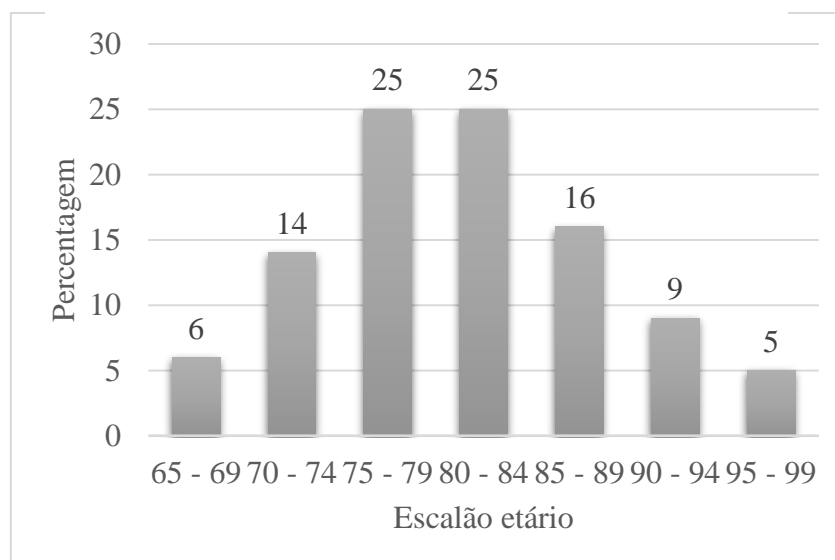
III. RESULTADOS

Neste capítulo estão apresentados os resultados do estudo realizado. Inicialmente apresenta-se a caracterização da amostra em termos da sua distribuição por género e raça. Para esta análise procedeu-se a uma análise estatística descritiva por frequências, e são neste caso, representados sob a forma gráfica.

1. Caracterização da Amostra

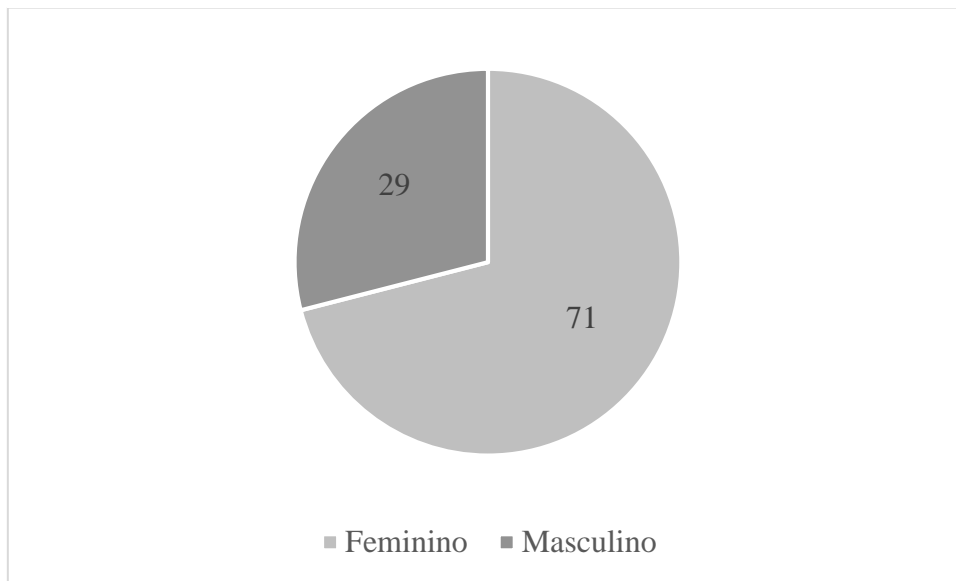
A amostra total foi composta por 100 doentes, internados no Serviço de Medicina Interna A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, no período de tempo já descrito.

Figura 1- Distribuição por escalão etário



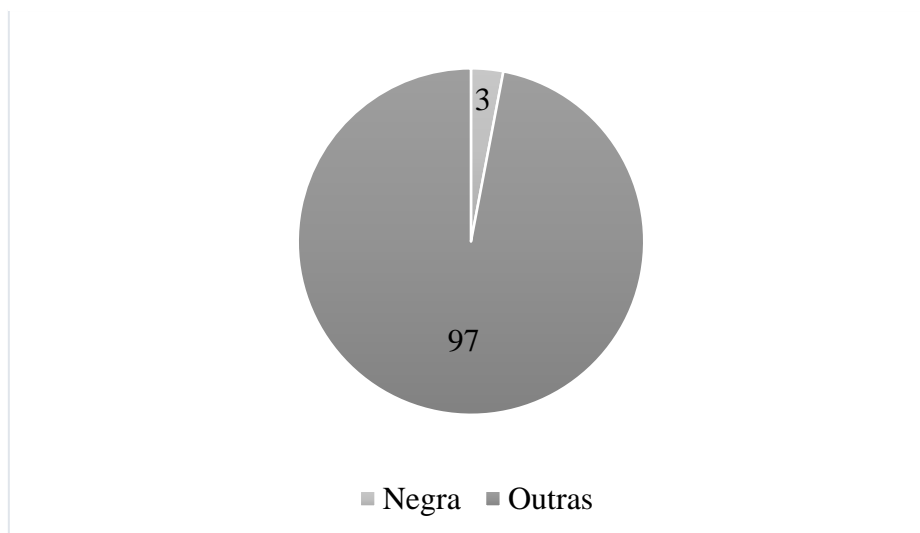
Através da observação da figura 1, é possível constatar a distribuição da amostra relativamente à faixa etária, que vai desde os 65 aos 99 anos. Os doentes encontram-se divididos em 7 intervalos etários. Os intervalos de faixa etária mais representados foram o intervalo 75-79 e 80-84 anos, cada um deles constituídos por 25 doentes. A média de idades dos doentes é 81 anos (desvio padrão de ± 7.409).

Figura 2- Distribuição por sexo (%)



O gráfico circular da Figura 2 permite aferir que a maior percentagem de doentes deste estudo era do sexo feminino, correspondendo a 71% do total da amostra. Apenas 29% dos indivíduos eram do sexo masculino.

Figura 3- Raça (%)



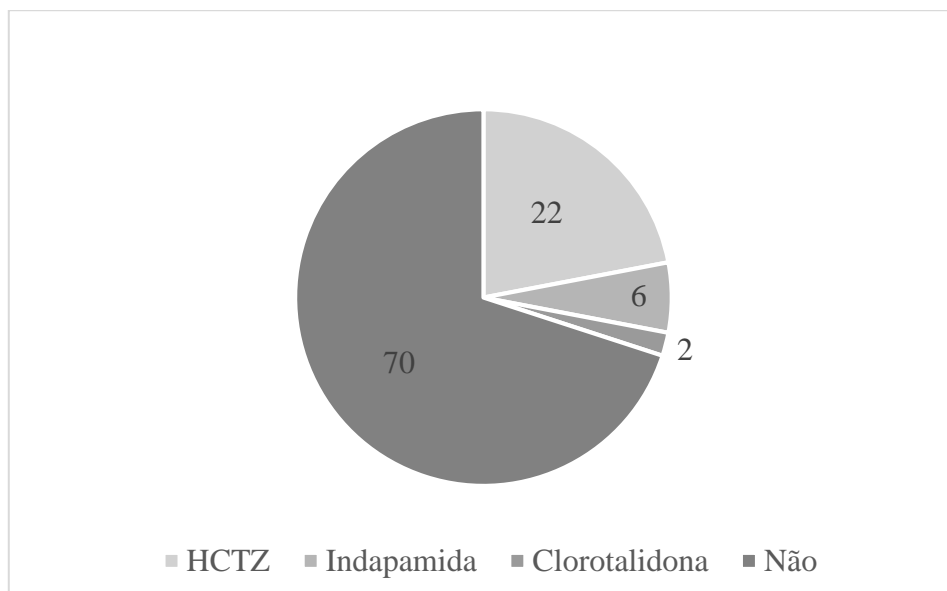
A Figura 3 permite constatar o facto de a maioria dos doentes deste estudo, mais especificamente 97%, não serem de raça negra (informação pertinente para a estimativa da Taxa de Filtração Glomerular com as equações já descritas).

Figura 4- Hipertensão Arterial (%)



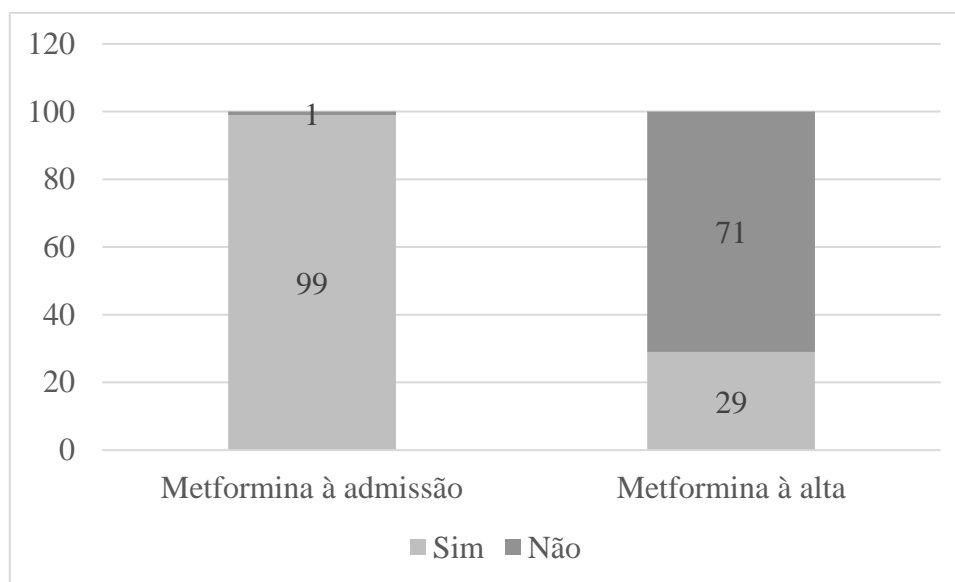
Do total de doentes presentes neste estudo, foi possível constatar que 92% destes eram portadores de Hipertensão arterial concomitante.

Figura 5- Toma de diuréticos tiazídicos (%)



Através da análise da Figura 5 é-nos permitido verificar que 30% dos doentes utilizados para este estudo estavam medicados com algum diurético tiazídico. Destes, a maioria estava medicada com Hidroclorotiazida (22%).

Figura 6- Metformina à admissão e à data de alta



Na Figura 6 são apresentados os dados comparativos entre a percentagem de doentes medicados com Metformina à admissão no hospital (99%) com a percentagem de doentes que ainda se encontravam medicados com a mesma no momento da alta hospitalar (29%).

Relativamente à creatinina, a recolha dos dados e do respectivo estudo estatístico permitiu aferir que, o valor mínimo encontrado foi de 0,63 mg/dL e o máximo de 2,60 mg/dL, sendo o valor médio de Creatinina dos doentes em estudo de 1,28 mg/dL (desvio padrão de 0,435).

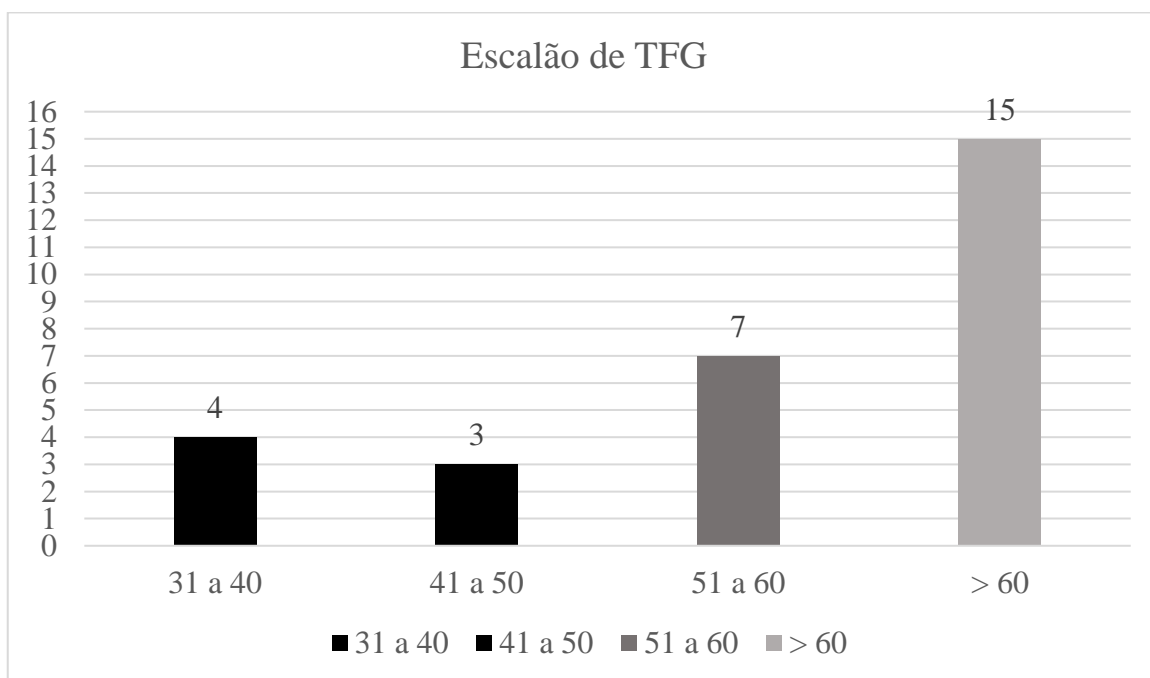
A TFG, como mencionado já anteriormente, foi calculada com recurso a duas fórmulas diferentes, a fórmula MDRD e a CKD-EPI.

Relativamente aos valores obtidos pela equação MDRD, a média da TFG calculada foi de 52,786 ml/min (desvio padrão de $\pm 19,22$). O valor mais baixo obtido foi de 19,20 ml/min, sendo a TFG de maior valor presente neste estudo de 119,00 ml/min.

Quanto aos valores fornecidos pela fórmula de CKD-EPI, a média da TFG calculada foi ligeiramente inferior à da TFG obtida com a outra fórmula, sendo de 48,345 ml/min (desvio padrão de 17,384). O valor mínimo obtido foi de 17,40 ml/min e o valor máximo de 91,50 ml/min.

Comparando as TFG estimadas usando ambas as fórmulas e para um cut-off de 60 mL/min, apenas dois doentes diferiram quanto a ter ou não TFG adequada à utilização de Metformina, embora sem diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) por serem valores muito próximos do cut-off usado.

Figura 7- Taxa de filtração glomerular dos doentes que tiveram alta medicados com Metformina



Entre os doentes que tiveram alta medicados com Metformina, cerca de metade (14 em 29 doentes) tinha TFG < 60 mL/min à data de alta. Destes, 4 apresentavam TFG de 31 a 40 mL/min).

IV. DISCUSSÃO

A correta prescrição de Metformina em doentes idosos com Doença Renal Crónica parece ainda ter muito a melhorar. Uma quantidade significativa dos doentes utilizados para este estudo estavam, de forma incorrecta, medicados com Metformina quando possuíam algum tipo de contra-indicação para a toma da mesma. De 99% de doentes medicados à admissão hospitalar, passaram a ser apenas 29% a estar/continuar medicados no momento da alta.

Maioritariamente, o motivo para este decréscimo na prescrição de Metformina foi o valor de TFG apresentado pelos doentes aquando dos exames hospitalares. Tendo em conta o facto deste trabalho ser executado com base no acesso às cartas de alta, os valores de creatinina utilizados foram os obtidos nas ultimas análises realizadas pelos doentes, por se encontrarem mais perto do valor do real valor basal de creatinina dos mesmos.

Atráves do cálculo das TFG com recurso a duas fórmulas distintas, a fórmula de MDRD e a CKD-EPI, pretendia-se verificar a existência de variação significativa nos valores de TFG dos doentes e, conseqüentemente, de uma discordância entre a quantidade de doentes que apresentava valores não compatíveis com tratamento com Metformina. Foi possível concluir que não houve uma diferença estatisticamente significativa entre os valores calculados por ambos os métodos ($p > 0,05$). Apenas 2 doentes em 100 (2%) diferiram entre as 2 equações, quanto a poderem ou não ser medicados com Metformina, se utilizado um cut-off de 60mL/min tal como recomendado pela norma da DGS.¹⁶, o que vem de encontro com o esperado tendo em conta resultados de estudos já realizados, como o “*Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size*”, e segundo o “National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases dos E.U.A”, que concluíram que apesar de a fórmula CKD-EPI ser a fórmula com estimativa mais aproximada do valor real da TFG, no geral, a performance é muito semelhante à Fórmula MDRD.¹⁷

Como já referido anteriormente, de 99% do total de doentes em estudo medicados com Metformina na admissão hospitalar, passaram a ser apenas 29% do total aqueles que continuavam medicados com a mesma no momento da alta, o que denota que existiu uma elevada necessidade de suspensão deste medicamento após uma correcta análise dos mesmos.

Salienta-se ainda a elevada percentagem de doentes com TFG < 60mL/min que teve alta mantendo a toma de Metformina.

Estes factos são concordantes com factos já demonstrados em anos anteriores por outros estudos realizados. O estudo “*Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes--a population-based study of adherence to prescribing guidelines*”, realizado no ano de 2001 na Escócia, demonstrou que em 1847 doentes medicados com Metformina, 24,5% estavam incorrectamente medicados por apresentarem contra-indicações ao seu uso.¹⁸

Um outro estudo, “*Patients with Type 2 diabetes treated with metformin: prevalence of contraindications and their correlation with discontinuation*” realizado na Áustria em 2005 demonstrou que em 4881 doentes a serem tratados com Metformina entre os anos de 1998 e 2003, 1205 doentes estavam erradamente medicados e lhes foi retirado o tratamento com a mesma, o que corresponde a 24,69%¹⁹

Segundo o estudo “*Inappropriate Prescription and Renal Function Among Older Patients with Cognitive Impairment*”, realizado na Suécia, em 428 doentes idosos estudados a que corresponderam 547 prescrições medicamentosas, 9,1% das mesmas eram inapropriadas tendo em conta a função renal do doente.²⁰

O estudo “*Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals*”²¹ baseando-se no estudo de “Amy T. Calabrese, PharmD, from the University of Pittsburgh, issue of the Archives of Internal Medicine”²² afirma, após análise de 204 admissões hospitalares, que em 27% dos casos os doentes receberam pelo menos uma dose de Metformina aquando da

admissão, e em 97 admissões os doentes continuaram a terapêutica com Metformina apesar de estarem a realizar concomitantemente estudos com contrastes intravenosos.

Relativamente aos 30% de doentes que se encontravam medicados com algum diurético tiazídico, apenas 2 tinham uma TFG inferior a 30 mL/min à data de alta, justificando a suspensão deste fármaco nestes casos.²³

A realização deste trabalho ocorreu com algumas limitações nomeadamente ao nível da metodologia utilizada. O facto de só ter sido possível recorrer às cartas de alta dos doentes determinou que só fosse possível obter os valores de creatinina sérica dos mesmos no fim do seu internamento hospitalar. O acesso a dados obtidos previamente à vinda dos doentes ao serviço de urgência ou a dados obtidos em ambulatório após a alta seriam mais próximos do valor basal real de creatinina sérica. Por fim, são de referir as dificuldades por mim sentidas no tratamento estatístico dos dados recolhidos.

V. CONCLUSÃO

O rim, órgão de extrema importância, apresenta um declínio funcional com o envelhecimento, que se traduz numa alteração da farmacocinética e farmacodinâmica de diversos fármacos. Assim, o declínio de função, além de provocar uma variabilidade na eficácia terapêutica pode, principalmente, levar a um aumento exponencial da possibilidade de ocorrência de efeitos tóxicos e adversos.

Os idosos são, portanto, um grupo de particular risco para a iatrogenia dado o frequente declínio “silencioso” da função renal e a polimedicação utilizada no tratamento das várias comorbidades que os afetam.

A maioria das interferências pode ser evitada ou pelo menos atrasada se for feito o ajuste posológico adequado ao estágio da Doença Renal Crónica (DRC), em tempo oportuno, ou a suspensão do fármaco quando tal for indicado.

Como foi possível aferir a partir deste estudo, a prescrição de fármacos em doentes idosos com alteração da TFG, como é o caso da Metformina, carece de um maior cuidado. É necessário atentar a prescrição de fármacos, procurar possíveis comorbidades ou contra-indicações para os mesmos, e fazer com maior regularidade ajustes da medicação à TFG, estando alerta para o seu declínio.

VI. REFERÊNCIAS

1. Zatz R. Bases Fisiológicas da Nefrologia: Atheneu; 2012. p. 333-40
2. Formiga F, Ferrer A, Cruzado JM, Padros G, Fanlo M, Roson B, et al. Geriatric assessment and chronic kidney disease in the oldest old: The Octabaix study. Eur J Intern Med. European Federation of Internal Medicine.; 2012 Sep;23(6):534–8.
3. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J kidney Dis. United States; 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1–266.
4. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J kidney Dis. United States; 2003 Jan;41(1):1–12.
5. Lazarus & Brenner, 1998; Robbins, Cotran, Kumar & Schoen, 1996
6. Musso CG, Oreopoulos DG. Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate. Nephron - Physiol. 2011 Jan;119(suppl 1):p1–5.
7. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16:31–41.

8. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values (abstract) *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:69A.
9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
10. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006 Aug 15;145(4):247-54
11. *J Am Geriatr Soc.* (2016), "Use of Renally Inappropriate Medications in Older Veterans".
12. Miles JM, Rule AD, Borlaug BA. , "Use of metformin in diseases of aging."
13. SEUFERT, J.; LUBBEN, G.; DIETRICH, K.; BATES, P. C. A comparison of the effects of thiazolidinediones and metformin on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Ther.*, v.26, n.6, p. 805-18,2004)
14. Gunton JE, Delhanty PJ, Takahashi S, Baxter RC. Metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through insulin-receptor substrate-2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1323–1332.
15. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab* 2014;20:953–966
16. Norma da Direção Geral da Saúde nº 052/2011 de 27/12/2011, atualizada a 27/04/2015, Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto

17. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size . Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Jun; 5(6): 1003–1009.
18. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes—a population-based study of adherence to prescribing guidelines. Diabet Med 2001; 18: 483–488.
19. Patients with Type 2 diabetes treated with metformin: prevalence of contraindications and their correlation with discontinuation. I. Rakovac, K. Jeitler, R. J. Gfrerer, W. Habacher, S. Seereiner, P. Mrak, T. R. Pieber, for the FQSD Austria, May 2005: 662–664 .
20. Inappropriate Prescription and Renal Function Among Older Patients with Cognitive Impairment. Eva Soñnerstam, Maria Sjölander, Maria Gustafsson. 2016: 889–899
21. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals. Stephen Clement, MD, CDE, Susan S. Braithwaite, MD2, Michelle F. Magee, MD, CDE3, Andrew Ahmann, MD4, Elizabeth P. Smith, RN, MS, CANP, CDE1, Rebecca G. Schafer, MS, RD, CDE5, Irl B. Hirsch, MD6. Diabetes Care 2004 Feb; 27(2): 553-591.
22. Amy T. Calabrese, PharmD, and colleagues from the University of Pittsburgh. Archives of Internal Medicine. 2002.
23. Norma da Direção Geral da Saúde nº 026/2011 de 29/09/2011, atualizada a 19/03/2013, Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial.