



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Vanessa de Lima Julião

EQUAÇÕES PARA ESTIMAR A TAXA DE FILTRAÇÃO
GLOMERULAR: DIFERENÇAS E CONSEQUÊNCIAS NO
AJUSTE DE DOSE DE MEDICAMENTOS

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada,
orientada pela Professora Doutora Margarida Castel-Branco e pelo
Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Vanessa de Lima Julião

**EQUAÇÕES PARA ESTIMAR A TAXA DE FILTRAÇÃO
GLOMERULAR: DIFERENÇAS E CONSEQUÊNCIAS NO
AJUSTE DE DOSE DE MEDICAMENTOS**

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada, orientada pela
Professora Doutora Margarida Castel-Branco e pelo Professor Doutor Fernando
Fernandez-Llimos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Jesus Cristo, meu melhor amigo, o responsável por me trazer até aqui e viver essa experiência.

À orientadora Professora Doutora Margarida Castel-Branco, pelos ensinamentos científicos, paciência, disponibilidade, exemplo, oportunidade e apoio para a realização deste trabalho.

Ao orientador Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos pelos ensinamentos científicos, colaboração, disponibilidade e oportunidade de realizar este trabalho.

À Professora Doutora Isabel Vitória Figueiredo que inicialmente me conduziu à oportunidade de realizar este projeto e pela disponibilidade incondicional em me ajudar a galgar outros passos, como estágio e oportunidade de trabalho, assim como para a equivalência do diploma de farmacêutica.

Aos meus pais, Ana e Valdir Julião que são meu 'porto-seguro'. Minha fonte de amor, apoio, aprendizado, esperança, exemplo e felicidade.

À alguns amigos queridos que conheci em Portugal, me acompanharam nessa trajetória e assim pretendo levar para posteridade. À Isabel, Milena, Viviane, Anderson, Talita e Professora Doutora Aliete Cunha-Oliveira e família, muito obrigada.

Aos membros da banca pelos ensinamentos e aprimoramento deste projeto.

À cidade e à Universidade de Coimbra que me proporcionaram uma experiência que representa um marco de mudança em vários âmbitos da minha vida. Nos bons e difíceis momentos, guardo com carinho toda essa experiência.

Muito obrigada!

Índice

AGRADECIMENTOS	3
ABSTRACT	11
ÍNDICE DE FIGURAS	12
ÍNDICE DE TABELAS	12
LISTA DE ABREVIATURAS	13
I. INTRODUÇÃO	17
I. Envelhecimento	17
I.1. Envelhecimento da população	17
I.2. Envelhecimento e função renal.....	19
2. Doença Renal Crónica	21
2.1. Fármacos excretados ativamente por via renal.....	23
2.2. Nefrotoxicidade induzida por fármacos	25
2.3. Estimação da taxa de filtração glomerular	26
2.3.1. Marcadores da taxa de filtração glomerular	28
2.3.1.1. Creatinina	29
2.3.1.2. Cistatina C.....	30
2.3.2. Equações para estimação da taxa de filtração glomerular	32
2.3.2.1. Equação de Cockcroft-Gault	33
2.3.2.2. Equação CKD-EPI	34
3. Medicamentos e Resumo das Características do Medicamento.....	35
II. OBJETIVOS	43
III.MATERIAL E MÉTODOS	47
1. Desenho do estudo	47
2. Local e período do estudo	47
3. População do estudo.....	47
4. Recolha de dados da população e recomendações dos RCMs.....	47
5. Obtenção da TFG estimada dos participantes.....	48
6. Análise dos dados.....	49
IV. RESULTADOS	52
1. Caracterização da população total do estudo (incluídos e não incluídos).....	53
I.1. População	53
I.2. Medicamentos prescritos	53
I.3. Antiguidade do último contacto com a USF	54
2. Características das variáveis dos participantes	55
2.1. Peso	55

2.2. Altura	55
2.3. Correlação entre peso e altura	56
2.4. Índice de massa corporal	57
2.5. Superfície corporal.....	58
2.6. Peso ideal	59
2.7. Correlação entre peso ideal e peso real	59
2.8. Creatininemia.....	60
3. TFG estimada dos participantes	61
3.1. Equação de CG ajustada	61
3.2. Equação de CG normalizada.....	62
3.3. Equação CKD-EPI 2021 ajustada	62
3.4. Equação CKD-EPI 2021 normalizada.....	63
4. Comparação entre as equações de estimativa da TFG	64
4.1. CG ajustada vs CG normalizada	64
4.2. CKD-EPI ajustada vs CKD-EPI normalizada	65
4.3. CG ajustada vs CKD-EPI ajustada	66
4.4. CG normalizada vs CKD-EPI normalizada	67
5. Consequências clínicas da aplicação das diferentes equações.....	68
5.1. Detecção AD / CI / P na comparação CG ajustada vs CG normalizada.....	68
5.2. Detecção AD / CI / P na comparação CG normalizada vs CG ajustada.....	68
5.3. Detecção AD / CI / P na comparação CKD-EPI ajustada vs CKD-EPI normalizada.....	69
5.4. Detecção AD / CI / P na comparação CKD-EPI normalizada vs CKD-EPI ajustada.....	70
5.5. Detecção AD / CI / P na comparação CG ajustada vs CKD-EPI ajustada	70
5.6. Detecção AD / CI / P na comparação CKD-EPI ajustada vs CG ajustada	71
5.7. Detecção AD / CI / P na comparação CG normalizada vs CKD-EPI normalizada	71
5.8. Detecção AD / CI / P na comparação CKD-EPI normalizada vs CG normalizada	72
V. DISCUSSÃO.....	75
VI. CONCLUSÃO	85
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I-1: Comparação das pirâmides etárias para 2019 e 2100 da UE-27. Fonte: Eurostat, 2020 - Estrutura Populacional e Desenvolvimento.....	18
Figura I-2: Índice de envelhecimento demográfico e despesa corrente em saúde em % do PIB, por país da UE. Fonte: Instituto Nacional de Estatística, 2020 - Conta Satélite da Saúde: Base 2016 (2016-2019Pe).....	18
Figura I-3: Efeito da idade sobre os volumes renais total, cortical e medular. (A) Entre 1.281 doadores de rim vivos, o volume cortical diminui, enquanto o volume medular aumenta, tornando o volume renal total relativamente estável até cerca dos 50 anos de idade. Depois disso, o volume medular não aumenta mais e o volume renal total começa a diminuir. Os resultados foram normalizados para os volumes totais do rim, cortical ou medular na faixa etária de 18 a 19 anos. (B) Ilustração esquemática de mudanças de volume cortical e medular com o envelhecimento. Fonte: Denic, Glasscock & Rule, 2016.....	20
Figura I-4: Prognóstico da DRC por TFG e categorias de albuminúria. Fonte: KDIGO, 2012.	22
Figura R-1: QQ-plot da variável 'idade'.....	53
Figura R-2: Correlação entre idade e número de medicamentos.....	55
Figura R-3: <i>Box-plot</i> do peso dos participantes por sexo. 1 - Masculino; 2 - Feminino.....	55
Figura R-4: <i>Box-plot</i> da altura dos participantes por sexo.....	56
Figura R-5: Correlação entre altura e peso dos participantes por sexo.....	57
Figura R-6: <i>Box-plot</i> do índice de massa corporal dos participantes por sexo.....	58
Figura R-7: <i>Box-plot</i> da superfície corporal dos participantes por sexo.....	58
Figura R-8: <i>Box-plot</i> do peso ideal dos participantes por sexo.....	59
Figura R-9: Correlação entre peso ideal e peso real dos participantes.....	60
Figura R-10: <i>Box-plot</i> da creatininemia dos participantes.....	61
Figura R-11: <i>Box-plot</i> da TFG estimada pela equação de CG ajustada por sexo.....	61
Figura R-12: <i>Box-plot</i> da TFG estimada pela equação de CG normalizada por sexo.....	62
Figura R-13: <i>Box-plot</i> da TFG estimada pela equação CKD-EPI ajustada por sexo.....	63
Figura R-14: <i>Box-plot</i> da TFG estimada pela equação CKD-EPI normalizada por sexo.....	63
Figura R-15: Gráfico de dispersão - CG_a-CG_n.....	64
Figura R-16: Bland-Altman plot CG_a-CG_n.....	64
Figura R-17: Gráfico de dispersão - CKD-EPI_a-CKD-EPI_n.....	65
Figura R-18: Bland-Altman plot CKD-EPI_a-CKD-EPI_n.....	65
Figura R-19: Gráfico de dispersão - CG_a-CKD-EPI_a.....	66
Figura R-20: Bland-Altman plot CG_a-CKD-EPI_a.....	66
Figura R-21: Gráfico de dispersão - CG_n-CKD-EPI_n.....	67
Figura R-22: Bland-Altman plot CG_n-CKD-EPI_n.....	67

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela R-1: Número de utentes excluídos e incluídos no estudo por sexo.....	54
Tabela R-2: Comparação entre CG ajustada e CG normalizada.....	68
Tabela R-3: Comparação entre CG normalizada e CG ajustada.....	69
Tabela R-4: Comparação entre CKD-EPI ajustada e CKD-EPI normalizada.....	69
Tabela R-5: Comparação entre CKD-EPI normalizada e CKD-EPI ajustada.....	70
Tabela R-6: Comparação entre CG ajustada e CKD-EPI ajustada.....	70
Tabela R-7: Comparação entre CKD-EPI ajustada e CG ajustada.....	71
Tabela R-8: Comparação entre CG normalizada e CKD-EPI normalizada.....	71
Tabela R-9: Comparação entre CKD-EPI normalizada e CG normalizada.....	72

RESUMO

O cenário de prevalência das doenças renais em estimativa crescente, a nível nacional e internacional, institui que a função renal deve ser considerada no ajuste de dose de medicamentos para otimizar a farmacoterapia. Contudo, as recomendações para indivíduos com comprometimento renal são, muitas vezes, insatisfatórias para aplicabilidade na prática clínica, principalmente nos cuidados de saúde primários. Com isso, torna-se necessária a realização de estudos que suportem a decisão clínica através da análise crítica dos valores estimados de taxa de filtração glomerular (TFG).

O objetivo principal deste estudo foi comparar a influência das equações de *Cockcroft-Gault* (CG) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) de estimativa da TFG no ajuste de dose de medicamentos numa coorte real de idosos em cuidados de saúde primários.

Foi realizado um estudo transversal observacional por meio da análise de dados demográficos (idade e sexo), antropométricos (altura e peso) e clínicos (creatininemia e medicamentos prescritos) de uma população de utentes inscritos numa Unidade de Saúde Familiar (USF) da Região Centro de Portugal. Foram incluídos os utentes com mais de 65 anos que tomavam um ou mais medicamentos e que visitaram a USF nos últimos 2 anos. A TFG estimada para cada participante foi obtida por cada uma das seguintes equações - CG ajustada, CG normalizada ($/1,73 \text{ m}^2$), CKD-EPI 2021 ajustada e CKD-EPI 2021 normalizada ($/1,73 \text{ m}^2$) – e estas foram comparadas entre si, através de análise descritiva e de concordância entre as equações, e analisada a influência de diversas variáveis no seu desempenho. Com base nas recomendações dos RCMs dos medicamentos prescritos sobre a utilização dos medicamentos em caso de compromisso renal, cada fármaco foi classificado numa das três categorias: ajuste de dose (AD), contraindicação (CI) ou precaução (P). Foram analisadas as consequências do uso das diferentes equações consideradas no ajuste de dose de medicamentos na coorte de indivíduos idosos considerada.

De entre os 3061 utentes idosos inscritos no sistema informático da USF, 1859 foram incluídos no estudo, apresentando uma média de idade de 76,4 anos (DP=7,7) e sendo 57,4% do sexo feminino. Os participantes tiveram 11461 medicamentos prescritos, resultando em 6,1 (DP=3,7) medicamentos/participante. O perfil de peso e altura da população revela uma população com homens mais altos e em menos situações de sobrepeso do que as mulheres. O estudo revelou que as equações CG ajustada (68,2 [DP=23,9] mL/min) e CG normalizada (65,7 [DP=20,4] mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$) estimam TFGs mais baixas que CKD-EPI ajustada (76,4

[DP=21,2] mL/min) e CKD-EPI normalizada (74,1 [DP=18,7] mL/min/1,73 m²). Além disso, as variações da equação CG detetam mais alertas de ajuste de dose, contraindicação ou precaução (1930 alertas) quando comparadas às variações da equação CKD-EPI (386 alertas). As recomendações dos RCMs mostraram-se muitas vezes inconclusivas, não facilitando a tomada de decisão clínica.

Os resultados revelaram valores diferentes de TFG estimada consoante a equação utilizada. Isso teve consequências nas recomendações de ajuste de dose dos medicamentos prescritos, particularmente quando os indivíduos apresentavam uma TFG estimada muito próxima dos limites de 60, 45, 30 ou 15 mL/min. Foram identificadas várias variáveis capazes de influenciar os resultados, que devem ser tidas em conta quando se pretende estabelecer, para um dado medicamento, um regime posológico adequado a um doente idoso com comprometimento da função renal. A análise crítica das equações utilizadas para estimar a TFG e o julgamento clínico devem estar sempre presentes, principalmente em indivíduos polimedicados com comprometimento da função renal, de forma a otimizar a relação benefício-risco da farmacoterapia.

Palavras-chave: idoso, compromisso renal, taxa de filtração glomerular estimada, fármacos excretados por via renal, ajuste de dose, cuidados de saúde primários.

ABSTRACT

The scenario of prevalence of renal diseases in increasing estimation, at national and international level, establishes that kidney function should be considered in adjustment drug dose to optimize pharmacotherapy. However, recommendations for individuals with renal impairment are often unsatisfactory for applicability in clinical practice, mainly in primary health care. Thus, it becomes necessary to carry out studies to support the clinical decision through the critical analysis of the estimated values of glomerular filtration rate (GFR).

The aim of this study was to compare the influence of the *Cockcroft-Gault* (CG) and *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) equations for estimating GFR on drug dose adjustment in a real-life cohort of elderly people in primary care.

An observational cross-sectional study was performed through demographic (age and sex), anthropometric (height and weight) and clinical data (creatininemia and prescription drugs) analysis of users' population enrolled in a Family Health Unit (USF) in the Central Region from Portugal. Patients over 65 years old who took one or more medicines and who had visited the USF in the last 2 years were included. The estimated GFR for each participant was obtained by each of the following equations - adjusted GC, normalized GC (per 1.73 m²), adjusted CKD-EPI 2021 and normalized CKD-EPI 2021 (per 1.73 m²) - and these were compared to each other, through descriptive analysis and agreement between the equations, and analyzed the influence of several variables on their performance. Based on the SmPCs recommendations for prescription drugs on drug use in renal impairment, each drug was classified into one of three categories: dose adjustment (AD), contraindication (CI), or precaution (P). The consequences of the use of the different equations considered in the drug dose adjustment in the cohort of elderly individuals considered were analyzed.

Among the 3061 elderly patients enrolled in the USF's computer system, 1859 were included in the study, with a mean age of 76.4 years (SD=7.7) and 57.4% were female. Participants had 11,461 prescribed medicines, resulting in 6.1 (SD=3.7) medications/participant. The weight and height profile of the population reveals a population with taller men and in less overweight situations than women. The study revealed that the adjusted GC (68.2 [SD=23.9] mL/min) and normalized GC (65.7 [SD=20.4] mL/min/1.73 m²) equations estimate lower GFRs than adjusted CKD-EPI (76.4 [SD=21.2] mL/min) and normalized CKD-EPI (74.1 [SD=18.7] mL/min/1.73 m²). Furthermore, the CG equation's variations detect more dose adjustment, contraindication or precaution alerts (1930 alerts)

when compared to CKD-EPI equation's variations (386 alerts). The SmPCs recommendations were often inconclusive, not facilitating the clinical decision-making.

The results revealed different values of estimated GFR depending on the equation used. This had consequences on dose adjustment recommendations for prescription drugs, particularly when participants had an estimated GFR very close to the limits of 60, 45, 30, or 15 mL/min. Several variables capable of influencing the results were identified, which must be considered when establishing, for a given drug, an appropriate dosage regimen for an elderly patient with impaired renal function. The critical analysis of the equations used to estimate GFR and the clinical judgment must always be present, mainly in polymedicated individuals with impaired renal function to optimize the benefit-risk balance of pharmacotherapy.

Keywords: aged, renal insufficiency, estimated glomerular filtration rate, renally excreted active drugs, dose adjustment, primary health care.

LISTA DE ABREVIATURAS

AD: Ajuste de Dose

AINE: Anti-Inflamatório Não Esteroide

CG: *Cockcroft-Gault*

CI: Contraindicação

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CLCr: *Clearance da Creatinina*

DRC: Doença Renal Crónica

EMA: *European Medicines Agency*

FDA: *Food and Drug Administration*

IBW: *Ideal Body Weight*

IDMS: *Isotope Dilution Mass Spectrometry*

IMC: Índice de Massa Corporal

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

ODS: Objetivos do Desenvolvimento Sustentável

P: Precaução

PIP: *Potentially Inappropriate Prescribing*

RAM: Reações Adversas a Medicamentos

RCM: Resumo das Características do Medicamento

READ: *Renally Excreted Active Drugs*

SC: Superfície Corporal

SCr: *Serum Creatinine*

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

UE: União Europeia

USF: Unidade de Saúde Familiar

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

I. INTRODUÇÃO

I. Envelhecimento

I.1. Envelhecimento da população

O envelhecimento da população corresponde a uma das tendências demográficas globais incluídas na Agenda de 2030 para os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS). O envelhecimento da população tem impacto contínuo e duradouro, fazendo-se necessária a preparação para as mudanças económicas e sociais para o alcance dos ODS (United Nations, 2019).

Dessa forma, é fundamental que os sistemas de saúde e cuidados a longo prazo estejam a funcionar em consonância para atender as necessidades da população envelhecida, de forma a garantir o seu acesso contínuo e equitativo, através de um serviço integrado adequado à faixa etária, no que diz respeito à prevenção, tratamento, reabilitação e com foco na manutenção da capacidade funcional ao longo da vida e não apenas com o sentido de ausência de doença (United Nations, 2019).

Enquanto em 2019 havia 1 pessoa com mais de 65 anos a cada 11 pessoas no mundo, em 2050 esse número passará a ser 1 em 6, de acordo com o *World Population Prospects* de 2019 das Nações Unidas. Essa informação evidencia que a expectativa de vida para além dos 65 anos está a aumentar (United Nations, 2019).

Entre 2015-2020 a média de sobrevivência após os 65 anos era de 17 anos e entre 2045-2050 passará a ser de 19 anos. Essa revolução da longevidade está a ser uma realidade global, em que a maior parte dos países estão a ver um aumento em tamanho e proporção da sua população idosa. Mesmo em estágios diferentes, uns no início e outros mais avançados, todos sentirão essa transição demográfica: o aumento da expectativa de vida (United Nations, 2019).

A população com mais de 65 anos, estimada em 2010 em 524 milhões, está projetada para crescer para cerca de 1,5 biliões em 2050, sendo a maior parte desse aumento nos países em desenvolvimento. As projeções revelam que a população da União Europeia (UE) continuará a envelhecer progressivamente e nas próximas décadas o número de idosos aumentará expressivamente, de forma que a importância relativa das pessoas idosas cresce a um ritmo mais rápido do que as outras faixas etárias da população da UE (Figura I-1) (Eurostat, 2020).

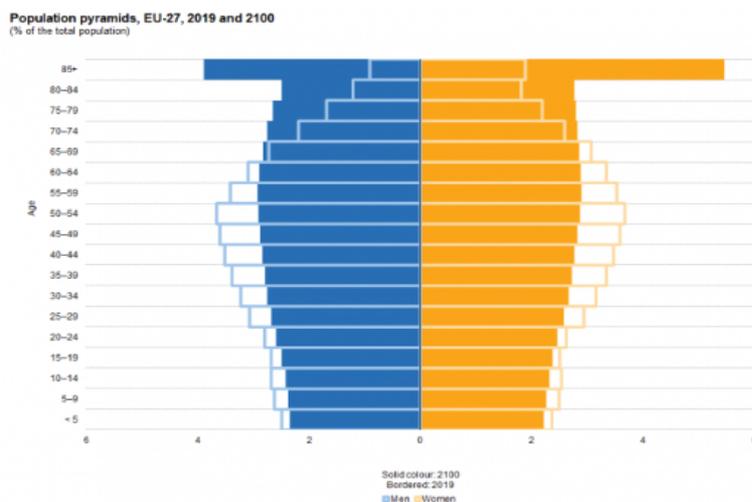


Figura I-1: Comparação das pirâmides etárias para 2019 e 2100 da UE-27. Fonte: Eurostat, 2020 - Estrutura Populacional e Desenvolvimento.

De entre os Estados Membros da UE, Portugal faz parte do grupo de países que compreende um peso relativo de despesa demográfica em saúde superior à média da UE, além de que também possui um índice de envelhecimento maior que a média europeia (Figura I-2) (INE, 2020). O envelhecimento da população tende a pressionar cada vez mais os custos com a saúde dos sistemas de apoio à velhice (United Nations, 2019).

Índice de envelhecimento demográfico e despesa corrente no PIB na UE (2017)

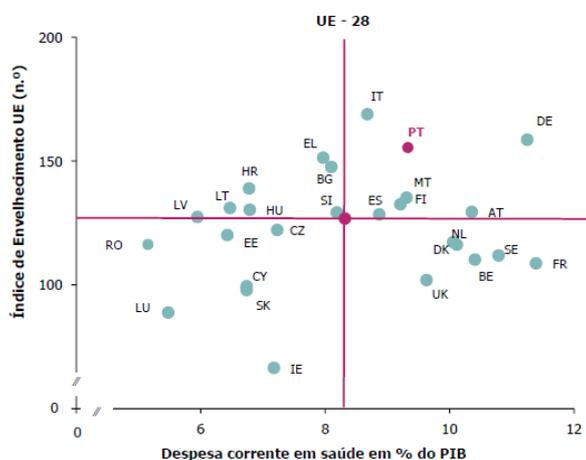


Figura I-2: Índice de envelhecimento demográfico e despesa corrente em saúde em % do PIB, por país da UE. Fonte: Instituto Nacional de Estatística, 2020 - Conta Satélite da Saúde: Base 2016 (2016-2019Pe).

O aumento do envelhecimento populacional e da prevalência de comorbilidades associadas à velhice, tais como, diabetes *mellitus* tipo 2, obesidade, hipertensão e doenças cardiovasculares têm contribuído para que rapidamente e significativamente a Doença Renal

Crônica (DRC) afete a população, de tal modo que já afeta 13% da população mundial (Evans *et al.*, 2022).

Diante desse contexto, o custo elevado com os sistemas de saúde e a elevada incidência de DRC denotam um panorama complexo e grave e colocam em evidência a necessidade emergente de políticas para a prevenção da DRC na área da saúde. Assim, os ambientes em saúde de cuidados primários e secundários devem estar articulados com políticas de prevenção e tornam-se estrategicamente os setores chave para a realização de uma intervenção mais eficaz, tendo em conta a melhor gestão e utilização de todos os recursos (Vinhas *et al.*, 2011; Wouters *et al.*, 2015; RNEHR, 2017).

Intervenções focadas nos cuidados em indivíduos em condições clínicas complexas podem produzir melhorias significativas na qualidade de vida do doente, assim como reduzir os custos em saúde (Greiver *et al.*, 2019). Essas intervenções incluem cuidados por equipas multidisciplinares, relações de confiança entre profissionais e doentes, uso de tecnologias, adaptabilidade ao contexto local e assistência no serviço de saúde (Counsell *et al.*, 2006; WHO, 2008; Hong, Siegel & Ferris, 2014; Greiver *et al.*, 2019). Portanto, são estratégias necessárias para melhorar o atendimento a doentes complexos (Hong, Siegel & Ferris, 2014; Greiver *et al.*, 2019), essencialmente os idosos.

1.2 Envelhecimento e função renal

O envelhecimento é delineado por um processo biológico natural, progressivo e inevitável, diretamente relacionado com o declínio da função celular e mudanças estruturais em muitos sistemas orgânicos (Denic, Glassock & Rule, 2016). As características associadas ao envelhecimento podem ser classificadas como sendo primárias (causa dos danos associados à idade), antagónicas (respostas ao dano) ou integrativas (consequências das respostas e resultado do fenótipo do envelhecimento). Com isso, o avanço da idade pode ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento de muitas doenças (McHugh & Gil, 2018). Normalmente, no início esse declínio fisiológico não é facilmente percebido, mas após certa idade esse processo sofre aceleração (Denic, Glassock & Rule, 2016).

Após os 40 anos, a cada década que passa a taxa de filtração glomerular (TFG) diminui aproximadamente 8 mL/min (Hanlon *et al.*, 2009; Wazzan *et al.*, 2021). Como consequência, 7% dos idosos com idade entre 60 e 69 anos e 26% daqueles com mais de 70 anos apresentam DRC, a qual está entre as 10 principais causas de morte em idosos. Isto ocorre devido à sua alta prevalência e associação com muitas comorbilidades (Hanlon *et al.*, 2011).

Assim como outras funções orgânicas, a função renal é naturalmente diminuída com o aumento da idade em decorrência do desgaste fisiológico sofrido ao longo do tempo (Hanlon *et al.*, 2011; Denic, Glassock & Rule, 2016). A deterioração da função renal ocorre devido a um panorama de fatores associados ou não entre si, que correspondem a perda de massa renal pela diminuição na quantidade e tamanho dos nefrônios, elevada incidência de doenças crônicas (como, por exemplo, diabetes e hipertensão) e aumento da exposição a danos induzidos por fármacos (Wazzan *et al.*, 2018).

No que diz respeito ao volume renal, este decorre de um fenótipo associado ao envelhecimento, o qual é caracterizado pela diminuição da massa do parênquima renal (essencialmente a nível do córtex), aumento da resistência vascular e diminuição da perfusão renal. Isto resulta essencialmente em situações de glomerulosclerose, fibrose intersticial, atrofia tubular e arteriosclerose (Delanaye *et al.*, 2019; Papacocea *et al.*, 2021). A redução do volume cortical, até certo ponto, é compensada pela hipertrofia dos nefrônios remanescentes na medula. Entretanto, a partir dos 50 anos, essa compensação passa a não ser satisfatória e então o volume renal total começa a diminuir (Figura I-3).

Em 2017, um estudo realizado por Denic e colaboradores revelou que, em indivíduos saudáveis, cerca de 1.000.000 de nefrônios por rim entre os 18 e os 29 anos cai para cerca de 500.000 por rim na faixa etária dos 70 a 75 anos (Denic, Glassock & Rule, 2016). Por conseguinte, mecanismos fisiológicos que são inicialmente adaptativos acabam também por desencadear distúrbios metabólicos e hidroeletrólíticos (Papacocea *et al.*, 2021).

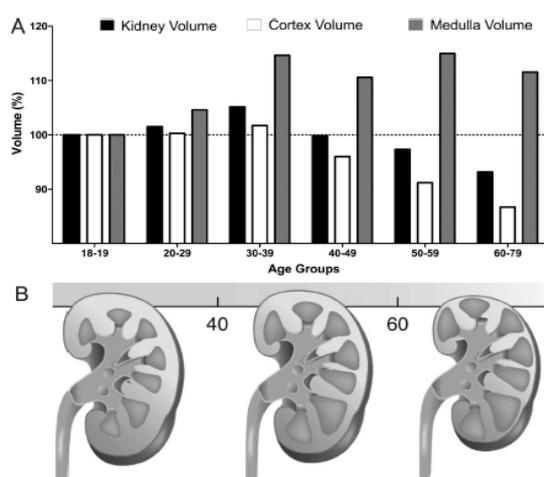


Figura I-3: Efeito da idade sobre os volumes renais total, cortical e medular. **(A)** Entre 1.281 doadores de rim vivos, o volume cortical diminui, enquanto o volume medular aumenta, tornando o volume renal total relativamente estável até cerca dos 50 anos de idade. Depois disso, o volume medular não aumenta mais e o volume renal total começa a diminuir. Os resultados foram normalizados para os volumes totais do rim, cortical ou medular na faixa etária de 18 a 19 anos. **(B)** Ilustração esquemática de mudanças de volume cortical e medular com o envelhecimento. Fonte: Denic, Glassock & Rule, 2016.

Diante desse contexto de declínio da função renal em função da idade, o estudo realizado por Delanaye e colaboradores (2019) defende que a definição de DRC seja adaptada à idade e assim, conseqüentemente, a TFG acabaria também por ser estimada levando em conta esse fator de forma a não utilizar apenas um valor de referência único e fixo de TGF para todas as faixas etárias da população. Isso resultaria numa atenção mais adequada, direcionada e com melhor gestão dos recursos para os que apresentam maior risco de apresentar eventos adversos associados à DRC. Com isso, seria possível estimar uma redução da prevalência global da DRC (Delanaye *et al.*, 2019).

Doenças crônicas, nomeadamente a hipertensão e diabetes, representam os principais fatores de risco para o desenvolvimento de DRC (Papacocea *et al.*, 2021). Essas doenças relacionadas com a idade, uma vez sobrepostas ao declínio funcional do rim (devido ao envelhecimento), tendem a alterar substancialmente o declínio funcional, esgotar a reserva funcional e ainda predispor o indivíduo a lesão renal aguda (Denic, Glassock & Rule, 2016). Contudo, essa condição clínica também pode estar correlacionada com muitos outros fatores como baixo peso ao nascer, obesidade, sexo, raça, status socioeconômico, tabagismo, doenças sistêmicas, fatores genéticos, tóxicos ou obstrutivos (Papacocea *et al.*, 2021) e polimedicação (Okpechi *et al.*, 2021).

2. Doença Renal Crônica

A prevalência da DRC é reconhecida como um problema crescente de saúde pública global (Schwandt *et al.*, 2017). Em 2017, afetou cerca de 700 milhões de pessoas e causou quase 1,2 milhões de mortes em todo o mundo (Bikbov *et al.*, 2020; Bello *et al.*, 2021). A DRC afeta consideravelmente os países da Europa, devido à alta sobrevivência da população idosa no continente europeu. Juntamente com a Turquia, Portugal é o país da Europa com maior incidência de DRC e a previsão é a de que esse quadro dificilmente irá mudar nos próximos anos, levando em conta que as principais condições para o desenvolvimento da doença são de difícil controle ou reversão (RNEHR, 2017).

Neste contexto, o envelhecimento da população implica ainda mais no aumento da carga de multimorbilidade e prevalência de indivíduos com DRC em polimedicação, uma vez que esses fatores de risco estão correlacionados e são mais prevalentes nessa faixa etária. Já está bem documentado na literatura que doentes renais crônicos têm uma carga substancial de medicamentos e os estudos mostram que 4-81% desses doentes faz uso de 5 ou mais medicamentos em simultâneo (Secora *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Okpechi *et al.*, 2021).

Para além disso, esses indivíduos acabam por ter ainda mais medicamentos adicionados ao seu plano farmacoterapêutico com a finalidade de controlar a progressão da doença e as suas complicações clínicas como anemia, distúrbios minerais e ósseos, distúrbios metabólicos e hiperlipidémia (Okpechi *et al.*, 2021).

A definição atual e amplamente utilizada de DRC em adultos é fundamentada nas diretrizes da *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) (Delanaye *et al.*, 2019). A KDIGO define a DRC como “anormalidades da estrutura ou função renal presentes por mais de 3 meses com implicações para a saúde” e recomenda que a sua classificação seja baseada na causa, categoria da TFG e da albuminúria. A KDIGO também recomenda calcular a TFG estimada pela equação CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) para estadiar a DRC para diagnóstico, prognóstico e tratamento e gradua a TFG estimada em seis categorias (Figura I-4) (KDIGO, 2012).

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

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

Figura I-4: Prognóstico da DRC por TFG e categorias de albuminúria. Fonte: KDIGO, 2012.

O tratamento da DRC é baseado na prevenção do dano renal progressivo, tendo a terapia curativa disponibilidade limitada. Logo, quanto mais cedo os indivíduos com DRC forem identificados, maior a probabilidade de conseguir evitar resultados negativos em saúde (Delanaye *et al.*, 2019). A *UK Renal Association*, juntamente com associações de outros países de vários continentes, introduziu diretrizes para promover a deteção de dano renal nos serviços de cuidados primários através da TFG estimada.

Essas diretrizes orientam casos de doentes com função renal diminuída e aconselham aqueles que precisam de ser encaminhados para os nefrologistas. Com isso, os países estão a

promover políticas para ampla identificação de insuficiência renal na sua população e então reduzir o aumento de risco cardiovascular associado (Traynor *et al.*, 2006).

De facto, doentes com DRC estão suscetíveis a um aumento significativo do stress oxidativo derivado de vários elementos, entre os quais o envelhecimento, a terapia crónica com ferro e a presença de comorbilidades (como diabetes e dislipidémia). Nos diabéticos, o stress oxidativo está implicado no desenvolvimento de complicações microvasculares (Papacocea *et al.*, 2021). A condição de DRC aumenta o risco de doenças cardiovasculares, progressão para insuficiência renal e morte (Vega & Huidobro, 2021).

A presença de algum dano renal pode reduzir a depuração dos fármacos, causar alterações sobre os efeitos de alguns e expor o doente a concentrações mais altas do fármaco ao receber a dose padronizada (Hashimoto *et al.*, 2022).

2.1. Fármacos excretados ativamente por via renal

Os mecanismos envolvidos na excreção renal dos fármacos, nomeadamente a filtração glomerular, a secreção tubular e a reabsorção tubular são afetados no cenário clínico do comprometimento renal (Hashimoto *et al.*, 2022). A considerar que a maior parte dos fármacos são eliminados por via renal, na sua forma ativa ou de metabolito, pode ser necessário um ajuste da dose do medicamento para prevenir um evento adverso, uma sobredosagem acidental ou qualquer efeito nefrotóxico. Embora deva ser considerada a variabilidade interindividual na depuração e na resposta aos fármacos, para muitos deles a recomendação para o ajuste da dose ocorre de forma ampla e é baseada na TFG estimada (Okpechi *et al.*, 2021).

Uma sobredose de fármacos excretados por via renal (READs - *Renally Excreted Active Drugs*) pode representar um alto risco para a saúde do idoso e do doente renal, sendo os eventos adversos decorrentes da sobredosagem frequentemente relatados em cuidados de saúde primários (Wazzan *et al.*, 2018; Wazzan *et al.*, 2021). Esses medicamentos podem apresentar farmacocinética ou farmacodinâmica alteradas na insuficiência renal ou afetar diretamente a mesma (Roberts *et al.*, 2018; Seiberth *et al.*, 2020). São exemplos de READs largamente utilizados a metformina, o alopurinol, os diuréticos tiazídicos e os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, entre outros (Verbeeck & Musuamba, 2009; Wazzan *et al.*, 2018).

Os rins são os principais órgãos envolvidos na excreção de fármacos, sendo os mecanismos de filtração glomerular e secreção tubular os mais envolvidos nessa etapa (Pezarella, 2018;

Hashimoto *et al.*, 2022). Uma vez afetado o mecanismo da excreção, ocorre acumulação do fármaco no organismo e a partir daí acontecem outras alterações em resposta a essa acumulação. Estas variações na farmacocinética e farmacodinâmica aumentam a probabilidade de ocorrerem interações medicamentosas, reações adversas a medicamentos (RAMs) e toxicidade potencialmente fatais (Okpechi *et al.*, 2021).

De entre os vários fármacos eliminados por via renal, alguns têm estreita margem terapêutica, sendo ainda mais necessário, para esses, ter em conta a TFG estimada para o ajuste de dose desses medicamentos. No entanto, em caso de início de terapia prolongada ou potencialmente tóxica, o ajuste de dose deve ser considerado através da utilização da TFG medida, para obtenção do valor da TFG mais próximo da real condição renal do doente (Stevens & Levey, 2009).

Para além disso, ser do sexo feminino e apresentar idade avançada são fatores de risco a considerar, pelo facto da diminuição da massa corporal magra e da redução de água corporal total poderem promover sobredosificação dos fármacos hidrofílicos. Além disso, assim como as mulheres, os idosos têm concentrações mais baixas de albumina sérica. Isso resulta na redução da ligação do fármaco e, conseqüentemente, no aumento da concentração do fármaco livre no sangue, aumentando a possibilidade de nefrotoxicidade essencialmente para fármacos extensivamente ligados às proteínas, uma vez que é excretado apenas o fármaco livre (Pezarella, 2018).

Um estudo recente de Hashimoto e colaboradores mostrou elevado risco de aparecimento de RAMs relacionadas com o uso de medicamentos hidrossolúveis por doentes com função renal diminuída em diferentes contextos. Por outro lado, o dano renal não aumentou significativamente o risco de RAMs com a administração de fármacos lipossolúveis. À vista disso, espera-se que RAMs associadas a fármacos hidrossolúveis estejam inversamente relacionadas com a TFG estimada, pelo menos para TFG consideravelmente baixas (<60mL/min/1,73m²) em que está presente substancial diminuição da função renal (Hashimoto *et al.*, 2022).

Prescrições potencialmente inapropriadas (PIPs – *Potentially Inappropriate Prescribings*) afetam até dois terços dos doentes idosos com função renal diminuída e podem representar um risco elevado para eventos adversos sistémicos relacionados com medicamentos, como quedas e hemorragias, sendo que 30% dos eventos adversos a medicamentos podem levar a hospitalização de emergência (Wazzan *et al.*, 2021). Isso pode ocorrer devido a desconhecimento do doente apresentar DRC ou também por informações contraditórias sobre as dosagens disponíveis (Hanlon *et al.*, 2009). Um outro estudo realizado em 2016 por

Eppenga e colaboradores mostrou que 10% a 32% de RAMs em idosos que resultam em internamento hospitalar foram relacionadas com algum comprometimento da função renal e, portanto, destaca-se a importância da gestão adequada da terapia medicamentosa (Eppenga *et al.*, 2016). Diversos estudos já mostraram que dois terços dos doentes idosos utilizam doses inadequadas, sobretudo altas, de medicamentos eliminados ativamente por via renal (Hanlon *et al.*, 2009).

A administração de READs em indivíduos com função renal diminuída pode apresentar atraso na depuração e resultar em aumento da concentração do fármaco no sangue. Sintomas neuropsiquiátricos pela administração da amantadina e comprometimento da audição pelos aminoglicosídeos são exemplos clássicos de eventos adversos relacionados com o aumento de suas concentrações plasmáticas. Portanto, o uso de determinado fármaco e a sua dose devem ser avaliados tendo em conta as suas características farmacocinéticas (Hashimoto *et al.*, 2022).

A adaptação das doses dos medicamentos em doentes com função renal diminuída é um desafio. Tem sido discutido qual é o método mais apropriado para estimar a função renal e a dose de medicamentos depurados por via renal (Hanlon *et al.*, 2011).

2.2. Nefrotoxicidade induzida por fármacos

A lesão renal geralmente está relacionada com a presença de fatores de risco, na maioria das vezes combinados entre si. Características subjacentes ao doente como comorbidades e determinantes genéticos (relacionados com o metabolismo, o transporte de moléculas e a resposta imune) e as características estruturais do fármaco administrado explicam a variabilidade e a heterogeneidade observada na nefrotoxicidade induzida por fármacos (Fusco *et al.*, 2016; Pezarella, 2018).

A população em geral está constantemente exposta a uma grande variedade de substâncias potencialmente nefrotóxicas, a incluir, além dos medicamentos prescritos, os produtos de venda livre, agentes de diagnóstico e substâncias ambientais. Portanto, essa exposição pode representar um primeiro passo para o desenvolvimento de lesão renal. Algumas classes de fármacos amplamente prescritos na prática clínica potencialmente nefrotóxicos são alguns antimicrobianos, anticancerígenos, analgésicos e imunossupressores (Barnett & Cummings, 2018).

Vale a pena destacar que uma das maiores causas de nefrotoxicidade induzida por fármacos é o potencial tóxico inato da molécula devido às suas características estruturais e os

mecanismos de ação que apresentam. Isso implica que doses elevadas ou o uso prolongado dessas nefrotoxinas aumentarão o risco de lesão renal pela exposição excessiva do rim a essas moléculas, mesmo em doentes com função renal normal, como é o caso dos aminoglicosídeos, platinas, anfotericina B e colistina (Pezarella, 2018).

Outro mecanismo de nefrotoxicidade induzida por fármacos ocorre através da indução de uma resposta inflamatória que pode afetar o rim. Através de alguns mecanismos - hapteno/prohapteno, mimetismo molecular e formação de imunocomplexos - os fármacos podem provocar nefrite intersticial aguda, que pode levar à insuficiência renal aguda. Os antimicrobianos (nomeadamente os beta-lactâmicos e sulfonamidas), anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), inibidores da bomba de prótons e aminossalicilatos são os mais comumente associadas a esse efeito (Shaddock, Anderson & Beyth, 2020).

Lesões renais pré-existentes, assim como doenças renais ou sistêmicas, podem potencializar os efeitos nefrotóxicos dos fármacos por mecanismos de alterações na perfusão renal por diminuição do volume sanguíneo circulante efetivo, diminuição dos níveis de albumina e aumento de fármacos circulantes livres e ainda insuficiência renal não reconhecida (Roberts *et al.*, 2018).

Ao passo que no doente renal a concentração de um fármaco estará aumentada se uma dose não for devidamente diminuída, uma diminuição na dose realizada de forma inadequada ou desnecessária poderá resultar numa dose subterapêutica ou na mudança para um medicamento alternativo com índice terapêutico mais estreito, menor eficácia ou ambos. Isso acontece, por exemplo, com a mudança da metformina para uma sulfonilureia que tem menor eficácia e benefício reduzido a longo prazo ou ainda quando o rivaroxabano é modificado para a varfarina que tem índice terapêutico mais estreito e exige a realização de mais análises sanguíneas (Stefani, Singer & Roberts, 2019).

2.3. Estimação da taxa de filtração glomerular

A TFG é amplamente aceite como o melhor indicador para avaliação da função renal na saúde e na doença (KDIGO, 2012; Schwandt *et al.*, 2017), sendo na maioria das circunstâncias suficiente para a tomada de decisão clínica. Importa ainda ressaltar que os valores devem ser precisos para a melhor tomada de decisão clínica nos ambientes de saúde (Stevens & Levey, 2009).

De acordo com a *National Kidney Foundation*, a TFG corresponde à soma das taxas de filtração dos nefrónios funcionais dos rins e pode ser avaliada como TFG medida ou TFG

estimada a partir da depuração ou concentração sérica de um marcador de filtração (National Kidney Foundation, 2022), cada uma das formas com as suas vantagens e desvantagens (Stefani, Singer & Roberts, 2019).

A TFG medida é considerada o padrão de ouro para avaliação da função renal, ao utilizar a depuração de marcadores exógenos de filtração considerando a sua concentração na urina ou plasmática. No entanto, essa medida pode requerer mais recursos e ter um custo elevado (Stefani, Singer & Roberts, 2019). Por sua vez, considerando o marcador endógeno creatinina, a colheita de urina de 24h é a forma mais apropriada para fornecer uma medida mais exata da função renal pela depuração da creatinina (Hanlon *et al.*, 2011).

No entanto, esta medida pode não estar rotineiramente disponível devido à complexidade dos protocolos de medição renal (Stevens & Levey, 2009). De facto, a amostra pode ser difícil ou até mesmo impossível de ser obtida em idosos, uma vez que as colheitas cronometradas de urina podem apresentar algum grau de dificuldade de obtenção e podem conter erros, interferindo diretamente com a confiabilidade do resultado (Stevens & Levey, 2009; Hanlon *et al.*, 2011; Schwandt *et al.*, 2017).

Com isso, a TFG estimada passou a ser largamente utilizado na rotina da prática clínica, utilizando a creatinina no sangue como marcador de filtração endógeno (Hanlon *et al.*, 2011; Seiberth *et al.*, 2020). Vale realçar o desafio de estimar a função renal em caso de lesão renal aguda, uma vez que a creatinina não está em estado estacionário e assim estima valores não condizentes à real condição renal do doente (Seiberth *et al.*, 2020).

A TFG, juntamente com a albuminúria, ajuda a determinar a presença e gravidade da DRC. Este valor, numa condição clínica “sem doença”, varia de acordo com a idade, o sexo e o tamanho corporal. Em adultos com idade inferior a 65 anos, o valor considerado normal situa-se entre 90 e 120 mL/min/m². Este valor tende a diminuir com o avançar da idade. A diminuição da TFG é um indicativo de início de insuficiência renal e a persistência desse valor diminuído caracteriza a DRC. Quando esse valor está abaixo de 60 mL/min/m² o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular é ainda maior (National Kidney Foundation, 2022).

A TFG é estimada maioritariamente através de equações fundamentadas nos fatores individuais dos doentes, sobretudo sexo, idade e peso e baseadas na creatinina sérica. As equações mais comumente utilizadas no contexto do uso para o desenvolvimento de medicamentos e prática clínica diária são, respetivamente, a equação de *Cockcroft-Gault* (CG) e a equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). Como a

creatinina é um produto final da degradação muscular, cada equação permite que a concentração de creatinina sérica seja ajustada para a massa corporal com base nas características do doente (Stefani, Singer & Roberts, 2019).

2.3.1. Marcadores da taxa de filtração glomerular

A TFG pode ser calculada recorrendo a marcadores endógenos ou exógenos (Matzke *et al.*, 2011). Um marcador ideal para estimação da TFG deve ser livremente filtrado pelos glomérulos (não ligado a proteínas), não deve sofrer reabsorção e também não deve ser secretado pelos túbulos. Também não deve afetar a função renal e ainda deve ser facilmente mensurável. Esses marcadores são solutos endógenos ou exógenos com peso molecular inferior a cerca de 20.000 Daltons (National Kidney Foundation, 2022).

A TFG medida através de um marcador de filtração exógeno é o método mais confiável para quantificar a TFG porque esses marcadores são filtrados e não são substancialmente secretados ou reabsorvidos no nefrónio (Stefani, Singer & Roberts, 2019). Os marcadores de filtração exógenos incluem a inulina, o iotalamato, o iohexol, o EDTA, o DTPA e polímeros sintéticos (National Kidney Foundation, 2022).

A depuração da inulina é considerada o padrão de ouro para medida da TFG, mas no contexto da prática clínica diária é raramente utilizada devido à disponibilidade limitada da molécula e morosidade da determinação (Matzke *et al.*, 2011). Assim como a inulina, os marcadores exógenos são impraticáveis para uso clínico de rotina devido ao acesso limitado e dispendioso dos exames associados à sua utilização (Eppenga *et al.*, 2016). Diversos métodos laboratoriais de referência estão disponíveis para medir a TFG. Contudo, são dispendiosos e de difícil execução e por esses motivos a determinação da TFG com base na administração de substâncias exógenas não é usada para cálculos individualizados de dose de fármacos na prática clínica (Matzke *et al.*, 2011). Também por essa razão, a TFG é comumente estimada a partir de biomarcadores cuja concentração sérica é inversamente proporcional à TFG (Vega & Huidobro, 2021). Isso quer dizer que à medida que a concentração do biomarcador aumenta na amostra o valor da TFG diminui, revelando deterioração da função renal.

Na prática clínica, a TFG é estimada maioritariamente a partir de marcadores endógenos, principalmente da creatinina sérica (SCr – *Serum creatinine*), e então associada a fatores específicos do doente em fórmulas desenvolvidas para o efeito (Matzke *et al.*, 2011; Denic, Glassock & Rule, 2016). Os marcadores de filtração endógenos incluem metabolitos e proteínas de baixo peso molecular como a creatinina e a cistatina C, respetivamente. A

National Kidney Foundation dispõe que a estimativa adequada da TFG inclui a creatinina sérica e a cistatina C para diagnóstico e estadiamento (*National Kidney Foundation, 2022*).

2.3.1.1. Creatinina

A creatinina é um metabolito, produto da degradação da creatina e fosfocreatina depositadas no músculo estriado. A sua excreção acontece essencialmente por filtração glomerular, mas ela ainda sofre 10% de reabsorção tubular. Prevê-se que sua concentração sérica aumente à medida que diminui a sua filtração glomerular (Vega & Huidobro, 2021). Isso sugere que, quando os seus valores estão cronicamente elevados, o indivíduo tem um quadro clínico de DRC. Entretanto, a creatinina é secretada a nível tubular e com isso vários estudos atribuem uma sobreestimação da TFG quando se usa este biomarcador (Raman *et al.*, 2017). Ainda assim, essa diferença de valores é contornável até ao ponto em que a insuficiência renal avançada seja alcançada, pois então essa variação torna-se clinicamente relevante (Traynor *et al.*, 2006).

Uma das principais limitações do uso da creatinina na estimação da TFG é que o seu metabolismo pode ser afetado por muitos fatores, principalmente a partir do catabolismo da creatina nos músculos e da secreção a nível tubular. Ao sofrer influência direta da massa muscular, a creatinina acaba por ser afetada pela idade, pelo sexo e por grupos étnicos devido a diferenças de massa muscular (Raman *et al.*, 2017).

Além disso, ainda há os fatores extrínsecos que influenciam os níveis de creatinina, como a ingestão de proteínas na dieta, a desnutrição e o uso de alguns medicamentos prescritos, entre outros fatores (Raman *et al.*, 2017). Com isso, os indivíduos podem apresentar valores de creatininemia diferentes do esperado e então a TFG estimada ter valor maior ou menor que o valor real, não sendo possível superar tal situação com um ajuste matemático (Matzke *et al.*, 2011).

Sendo assim, mesmo em faixas normais, a inexatidão do valor da TFG estimado pode coexistir com uma DRC oculta. No entanto, quando pelo menos 50% da TFG é perdida, os níveis séricos de creatinina começam a subir significativamente, e a deterioração renal já não passa despercebida. Isso torna a creatininemia não sensível para o diagnóstico de DRC, o que, no contexto dos idosos, é particularmente importante porque a produção de creatinina é menor devido à sua reduzida massa muscular e por causa da dieta, com menor ingestão de proteína (Hanlon *et al.*, 2011).

Embora a depuração da creatinina diminua com a idade em indivíduos saudáveis, nem sempre isso está associado a um aumento da concentração sérica de creatinina (Vega & Huidobro, 2021).

Diante destas limitações, a alternativa seria quantificar a creatinina na urina e não no sangue. No entanto, um dos mais relevantes aspectos a considerar é a necessidade da colheita de urina de 24 horas e realizar o procedimento ao longo desse tempo, o que torna a amostra vulnerável a interferências e conseqüentemente, causa inexatidão e imprecisão nos resultados. Foi relatada uma variação diária de 25% nos valores obtidos por este método. Por esses motivos, a medição da depuração da creatinina já não é muito utilizada na prática clínica (Traynor *et al.*, 2006).

Finalmente, é relevante saber que a medição da SCr pelos métodos colorimétricos em laboratório sobreestima o seu valor real (devido às reações químicas). Para evitar essa falha na mensuração de SCr, devem ser aplicados métodos de medição padronizados e assim evitar que sejam obtidos valores reduzidos de TGF porque a SCr está sobreestimada (Vega & Huidobro, 2021).

Outra limitação da SCr é a variabilidade nos ensaios realizados em laboratório, mesmo quando os mesmos ensaios são realizados ao longo do tempo, levando a diferentes valores estimados de TFG (Matzke *et al.*, 2011). Por essas razões, testes confirmatórios devem ser considerados em circunstâncias em que a equação de estimativa baseada na creatinina sérica é suspeita de ser imprecisa ou quando são necessários valores muito exatos (National Kidney Foundation, 2022).

2.3.1.2. Cistatina C

A cistatina C é uma proteína não glicosilada de 13k daltons, membro da superfamília dos inibidores de protease cisteína, produzida por todas as células nucleadas e libertada no plasma a uma taxa constante. É filtrada pelo glomérulo e em seguida reabsorvida quase na sua totalidade, para então ser catabolizada pelas células epiteliais tubulares. Com isso, apenas uma pequena quantidade é excretada na urina (Vega & Huidobro, 2021; National Kidney Foundation, 2022). A concentração plasmática da cistatina C depende da filtração nos glomérulos e estabelece assim uma relação inversa com a TFG (Vega & Huidobro, 2021).

A sua concentração sérica é menos afetada pela massa muscular, raça e sexo, quando comparada à creatinina (Ferguson, Komenda & Tangri, 2015; Ottosson *et al.*, 2022). Por causa disso, tem-se demonstrado um bom biomarcador da função renal a ser utilizado como

alternativa ou complementar na estimativa da TFG (Vega & Huidobro, 2021). Uma vantagem adicional da cistatina C é permitir estimar a TGF em doentes com extremos de peso corporal. Já foi desenvolvida uma fórmula alternativa de CKD-EPI para incorporar o valor da cistatina C (Stefani, Singer & Roberts, 2019).

Deve-se ressaltar que apesar da cistatina C não sofrer influência da massa muscular como a creatinina, o biomarcador acaba por sofrer maior influência por fatores não renais que resultam no aumento da sua concentração, como é o caso do tratamento com glicocorticoides que provoca aumento da sua produção. Os seus níveis séricos também estão aumentados em situações de malignidade e infeção por HIV (Traynor *et al.*, 2006).

A utilização da cistatina C facilita a deteção de indivíduos com insuficiência renal precoce (Traynor *et al.*, 2006), mesmo sem a necessidade de fazer correções para a idade e dados antropométricos (Verbeeck & Musuamba, 2009). Também é útil para estimar a TFG em casos de reduções leves na TFG (entre 60 e 90 mL/min/1,73 m²), ao passo que o mesmo não ocorre com a creatinina sérica, uma vez que uma alteração subtil pode não ser observada e as equações de estimativa da TFG acabam por apresentar resultados menos confiáveis (Ferguson, Komenda & Tangri, 2015).

A cistatina C sozinha, ou em combinação com a creatinina, demonstrou fortalecer a associação entre os riscos de morte e insuficiência renal. Ao considerar o uso dos dois biomarcadores para a determinação da gravidade da DRC, houve melhoria demonstrada na classificação dos doentes com DRC leve e moderada (Ferguson, Komenda & Tangri, 2015).

Pela perspetiva dos serviços de saúde, a cistatina C é um excelente complemento para a creatinina sérica na estimativa do risco de resultados adversos e no diagnóstico de comprometimento leve a moderado da TFG. O foco deve permanecer no uso desse biomarcador em populações nas quais a creatinina sérica claramente não é adequada para estimar a TFG ou pelo risco de resultados adversos (Ferguson, Komenda & Tangri, 2015), ou seja, quando são necessários valores mais exatos diante de situações específicas.

Apesar de não ser ainda utilizada em larga escala, a cistatina C é recomendada para testes de confirmação de TFG estimada. A equação atual para estimação da TFG que usa a cistatina C sérica não inclui a raça e tem precisão semelhante à TFG estimada pela creatinina. A equação atual que utiliza ambos os marcadores é mais precisa do que a estimação destes isolados e não inclui a raça (Inker *et al.*, 2021). De forma geral, pode-se afirmar que a utilização de vários marcadores de filtração glomerular numa equação estimada tem mais relevância do que a utilização de um único marcador, como acontece com a creatinina e a

cistatina C. Isso justifica o desenvolvimento de equações que irão utilizar os painéis de marcadores de filtração, incluindo metabolitos além da creatinina e proteínas de baixo peso molecular além da cistatina C (National Kidney Foundation, 2022).

2.3.2. Equações para estimação da taxa de filtração glomerular

O diagnóstico, avaliação e tratamento da doença renal depende crucialmente do valor da estimativa da TFG (Schwandt *et al.*, 2017). As equações mais utilizadas para sua estimação são métodos de baixo custo, práticos para uso e dependentes da concentração de creatinina sérica. No entanto, vários fatores podem afetar a exatidão e precisão do resultado como a idade, massa muscular, etnia e secreção tubular de creatinina (Bassiony, Shiha & Sabry *et al.*, 2020). Essas equações fornecem estimativas mais precisas da TFG do que os marcadores séricos sozinhos e podem ser utilizadas em variados serviços clínicos (Stevens & Levey, 2009).

Várias fórmulas para estimar a função renal com base na concentração sérica de creatinina têm sido desenvolvidas. As mais comumente utilizadas são a CG e a CKD-EPI, embora essas equações sejam usadas e discutidas de forma controversa (Schwandt *et al.*, 2017). Ao usarem variáveis clínicas facilmente mensuráveis como substitutos de processos fisiológicos não medidos fornecem estimativas mais precisas do que apenas a nível sérico.

No entanto, as fórmulas acabam por capturar a relação média dos substitutos para alguns desses processos e isso acaba por levar a estimativa ao erro em alguns indivíduos (Stevens & Levey, 2009), como os que apresentam contextos clínicos específicos como obesidade, cirrose hepática e outros. Nesses casos, a TFG deve ser interpretada no contexto específico do doente (Verbeeck & Musuamba, 2009).

Tem sido amplamente discutido na literatura qual equação é a mais adequada para estabelecer o esquema posológico de medicamentos, concretamente se a equação de CG ou a CKD-EPI, uma vez que nenhuma delas determina o valor exato da TFG (Stefani, Singer & Roberts, 2019). De acordo com a *National Kidney Foundation*, a equação de CG pode fornecer resultados inadequados, porque não foi desenvolvida com valores de creatinina padronizados durante o seu desenvolvimento. A *National Kidney Disease Education Program*, juntamente com a KDIGO, recomenda que deve ser utilizado o método mais preciso de avaliação da função renal para a determinação de doses adequadas de medicamentos. Diversos estudos já demonstraram que a equação CKD-EPI obteve maior concordância com a TFG medida do que a estimada pela equação de CG (Eppenga *et al.*, 2016).

Quanto mais próxima a TFG estimada estiver do valor de corte para mudança de estadió de DRC, mais importante se torna considerar os fatores que podem influenciar essa variação. Isso implica dizer que uma pequena alteração do valor da TFG estimada poderá enquadrar o doente numa categoria diferente da DRC e, conseqüentemente, mudar a recomendação posológica de diversos medicamentos.

Isso ganha ainda mais ênfase quando se trata de um fármaco com estreita margem terapêutica, uma vez que as características individuais do doente tornam-se ainda mais relevantes e menos satisfatórias se tornam as recomendações de dose de forma ampla (Eppenga *et al.*, 2016).

A utilização dessas fórmulas para estabelecer o regime posológico de medicamentos torna-se ainda mais complexa quando a TFG normalizada (por 1,73m² de superfície corporal) deve ser adaptada para cada indivíduo para as unidades mL/min e de forma a ajustar para a área de superfície corporal, calculada com o peso e altura do doente (TFG estimada não normalizada) (Seiberth *et al.*, 2020).

A equação de CG é a única que considera o peso do indivíduo e estima a *clearance* de creatinina em mL/min. Por isso, essa fórmula pode e tem sido a fórmula padrão utilizada para o ajuste direto da dose de medicamentos, inclusive para a maioria das recomendações dos Resumos das Características do Medicamento (RCM) (Seiberth *et al.*, 2020).

A seleção da ferramenta mais adequada para avaliar a TFG é um desafio. A equação de CG geralmente é a mais utilizada pela indústria durante o processo de desenvolvimento de medicamentos e por essa razão as recomendações sobre o ajuste de dose de fármacos com base na função renal têm usado amplamente a equação de CG (Laville *et al.*, 2018).

Todavia, os médicos utilizam mais a equação CKD-EPI para classificar e monitorizar a DRC por reproduzir a estimativa da função renal mais próxima da realidade (Laville *et al.*, 2018). A KDIGO, além de recomendar o uso da CKD-EPI na prática clínica, também recomenda que todos os países devem dispor de um programa direcionado para a triagem de DRC (Kelly *et al.*, 2021).

2.3.2.1. Equação de Cockcroft-Gault

Desenvolvida em 1973, a equação mais antiga para estimação da TFG foi a desenvolvida por Cockcroft e Gault no Canadá (Cockcroft & Gault, 1976). Trata-se de uma equação de aritmética menos complexa e mais fácil de lembrar para uso. É amplamente utilizada até os dias atuais, nomeadamente para o ajuste de fármacos em doentes com comprometimento da

função renal. A equação leva em consideração quatro variáveis: creatinina sérica, idade, sexo e peso. O desenvolvimento da equação de CG foi realizado com base em dados de 249 indivíduos hospitalizados (do sexo masculino) para estimar a depuração da creatinina entre 30 a 130 mL/min.

A equação de CG estima a *clearance* de creatinina (CLCr) em 24 horas e não exatamente a TFG (Vega & Huidobro, 2021). De facto, a equação foi desenvolvida de forma a relacionar os valores de creatinina séricos com a sua depuração renal, através da quantificação de creatinina na urina (Stevens & Levey, 2009).

No entanto, a TFG medida é determinada a partir da depuração urinária ou plasmática de um marcador de filtração exógeno, que não traz as limitações de um marcador endógeno como a creatinina. Por outro lado, o método de quantificação da creatinina utilizado no desenvolvimento da equação de CG não está mais em uso e as amostras não estão disponíveis para serem comparadas com os resultados determinados pelos métodos padronizados atualmente utilizados. Portanto, não há versão da equação de CG para uso com resultados padronizados de creatinina (National Kidney Foundation, 2022).

A FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos recomendou, em 1998, o uso da CLCr estimada em programas de desenvolvimento de medicamentos e para ajuste de dose de medicamentos aprovados para uso em doentes com função renal diminuída (National Kidney Foundation, 2022).

A equação de CG foi o método para estimação da função renal mais utilizado desde sua introdução em 1973 até o desenvolvimento de outras equações amplamente utilizadas atualmente como é o caso da CKD-EPI (Raman *et al.*, 2017). Contudo, é importante realçar que a CG ainda é a mais usada para estimar a TFG em estudos farmacocinéticos e para ajuste de doses de medicamentos (Verbeeck & Musumba, 2009).

2.3.2.2. Equação CKD-EPI

No intuito de contornar possíveis falhas na aplicação do uso das outras equações utilizadas para estimar a TFG, foi publicada por Levey e colaboradores, em 2009, a equação denominada CKD-EPI, que considera as variáveis de concentração de creatinina sérica, idade, sexo e raça. O estudo de desenvolvimento e validação interna e externa foi realizado com 8.254 e 3.896 indivíduos, respetivamente (Levey *et al.*, 2009).

Através da equação CKD-EPI obtém-se a estimativa da TFG normalizada para um organismo padrão com área de superfície corporal de 1,73m². Dessa forma, é possível a comparação da

função renal independentemente de peso e tamanho do doente. É importante destacar que a TFG normalizada deve ser ajustada para cada indivíduo para estabelecimento do regime posológico, de forma a ajustar as unidades mL/min para a área da superfície corporal baseadas no peso e altura real do doente e não no valor normalizado (Seiberth *et al.*, 2020)..

Esse ajuste torna-se ainda mais importante quando a área da superfície corporal é substancialmente divergente de 1,73m² e em caso de medicamentos com estreita margem terapêutica. Esses são dois pontos importantes que devem ser tidos em consideração aquando do estabelecimento do regime posológico de medicamentos na prática clínica (Seiberth *et al.*, 2020).

Atualmente, a equação recomendada pela KDIGO para estimação da TFG em adultos continua a ser a CKD-EPI. Contudo, há uma fórmula atualizada, publicada em 2021, que já não utiliza a raça. É bastante precisa quando comparada com outras fórmulas já desenvolvidas e também em situações de valores mais altos de TFG. A equação envolve apenas as variáveis de creatinina sérica, de idade e de sexo. Os valores de creatinina de laboratório são padronizados para IDMS (*Isotope Dilution Mass Spectrometry*) (National Kidney Foundation, 2022).

3. Medicamentos e Resumo das Características do Medicamento

A *European Commission* (2009) dispõe que o RCM é a “base de informação para os profissionais de saúde sobre como utilizar o medicamento de forma segura e eficaz”. Pela própria definição, fica evidente que essa informação precisa ser clara, baseada em evidências de elevada qualidade e prática para usar, de forma que os prescritores tenham acesso adequado a informação para assegurar uma prescrição segura e eficaz (Drelich *et al.*, 2022).

No entanto, apesar da sua estrutura e conteúdo serem devidamente regulamentados, vários estudos têm constatado que há informações confusas e incompletas. Um estudo realizado por Salgado e colaboradores analisou 356 RCMs para avaliar se as recomendações referentes ao ajuste de dose em situações de insuficiência renal eram devidamente apropriadas para ser utilizadas por profissionais da saúde e revelou que menos da metade forneceu informações satisfatórias para ter aplicabilidade na prática clínica (Salgado *et al.*, 2013).

O mesmo estudo ainda constatou que as recomendações analisadas para indivíduos com comprometimento renal são substancialmente insatisfatórias para aplicabilidade diária. Essa conclusão sugere que os profissionais, nomeadamente os prescritores, podem buscar as

informações noutras fontes e base de dados ou ainda ficar sem dispor de informações apropriadas para apoio na tomada de decisão clínica (Drelich *et al.*, 2022).

De entre os requisitos que deve conter o RCM, surge a informação sobre a utilização da dose do medicamento em populações especiais. Incluem-se aqui as recomendações sobre as doses em idosos e em insuficientes renais. Para a população idosa deve ficar clara a necessidade ou não de um eventual ajuste de dose. Em casos de insuficiência renal, a informação deve ser a mais adequada possível de acordo com valores para os marcadores bioquímicos e a evidência clínica existente (European Commission, 2009).

A KDIGO recomenda que os prescritores devem considerar a TFG para administração de um medicamento (KDIGO, 2012). O facto é que, na prática clínica, esta recomendação pode vir a ser um desafio ao levar em conta divergências entre as recomendações sobre o ajuste de dose e a ausência de uma diretriz padrão sobre o estabelecimento do esquema posológico de medicamentos com base na estimativa da função renal (Laville *et al.*, 2018).

Ademais, os prescritores também se deparam com o obstáculo de informações conflitantes sobre dose e contra-indicação adequada de acordo com a função renal. É fundamental avaliar a utilização de medicamentos como fatores de risco modificáveis que afetam diretamente os resultados em saúde e qualidade de vida do doente idoso (Secora *et al.*, 2018).

Um estudo comparou 4 fontes de informação farmacoterapêutica diferentes referentes ao ajuste de dose de medicamentos em doentes com função renal diminuída e revelou conflito de recomendações entre elas (Vidal *et al.*, 2011). Geralmente, as recomendações de dose de medicamentos para indivíduos com função renal diminuída são dispostas por categoria de função renal e, por vezes, o ajuste de dose é recomendado de forma não muito específica, como por exemplo: reduzir a dose pela metade ou mudar o regime terapêutico de duas vezes ao dia para uma única administração diária (Eppenga *et al.*, 2016).

Há escassez de pesquisas realizadas sobre a frequência de prescrições potencialmente inapropriadas em casos de insuficiência renal em ambientes ambulatoriais e de cuidados primários, em comparação com ambientes hospitalares. Alguns estudos mostraram que esquemas posológicos inadequados de medicamentos excretados por via renal podem ocorrer entre 10% a um terço em adultos em ambulatório (Chang *et al.*, 2015).

Além disso, os estudos disponíveis apresentam várias limitações, como tamanho amostral pequeno e foco em doentes de uma instituição ou região, ao contrário de populações mais amplas de adultos ou com foco em idosos em particular. Os dados obtidos são fundamentais para entender a epidemiologia da prescrição renal inapropriada em doentes com mais de 65

anos e para direcionar as melhorias das intervenções sobre esse tipo de prescrição para este grupo vulnerável (Chang *et al.*, 2015).

As instituições de saúde que buscam implementar políticas de recomendações para ajuste de dose perante uma diminuição da função renal com base em evidências atualizadas depara-se com a falta de consenso entre a indústria farmacêutica, a organização médica e os profissionais sobre a utilização unificada da mesma equação para estimar a TFG. Essa questão poderia ser contornada com a adoção generalizada da mesma fórmula, sendo que a equação CKD-EPI tem sido defendida nesse contexto pelas suas conhecidas precisão e exatidão para estimar a TFG e para fins de estadiamento da DRC (McConachie, Shammout & Martirosov, 2020).

A gestão ideal de medicamentos deve ser um alvo importante para preservar a função renal (Laville *et al.*, 2018). De facto, uma Diretriz de Prática Clínica recente para avaliação e manejo da DRC (emitido pela KDIGO) contém a seguinte recomendação de Grau IA (a mais alta): “Recomendamos que os prescritores levem em consideração a TFG ao administrar o medicamento” (Laville *et al.*, 2018).

No entanto, colocar essa recomendação em prática é um desafio tendo em vista diferenças entre as diretrizes disponíveis sobre ajuste de dose e a falta de diretrizes padronizadas sobre estimativa da função renal para o estabelecimento do regime posológico de medicamentos (Laville *et al.*, 2018). Para orientar esse estabelecimento de regime nesses doentes, diferentes tipos de intervenções têm sido implementadas ao longo dos anos (Tesfaye *et al.*, 2017).

Os cuidados de saúde primários são o cenário ideal para melhorar a saúde e os cuidados para doentes persistentemente complexos, uma vez que se centram no doente, incluem cuidados longitudinais, permitem a navegação no sistema e estabelecem relacionamentos contínuos de confiança com doentes e cuidadores (Greiver *et al.*, 2019). Dessa forma, os profissionais de cuidados de saúde primários têm um papel importante na adequação de prescrição medicamentos e na otimização da farmacoterapia nos idosos da comunidade (Curtin, Gallagher & O’Mahony, 2019; Nothelle *et al.*, 2019).

Em França, a recomendação da Alta Autoridade de Saúde é para que o ajuste de dose de medicamentos para doentes com DRC deve ser baseado na estimativa da função renal pela equação de CG pelo facto de que as recomendações dos RCMs foram estabelecidas a partir desta equação. Em contrapartida, para fins de diagnóstico e monitorização deve ser utilizada a equação CKD-EPI (Berdougo *et al.*, 2020).

A Agência Europeia do Medicamento (EMA - *European Medicines Agency*) dispõe que, em caso de medicamentos com estreita margem terapêutica, as recomendações específicas sobre ajuste de dose em insuficiência renal devem ser adequadas e devem ainda conter recomendação sobre a monitorização das concentrações do fármaco, se necessário (European Medicines Agency, 2016).

No caso dos doentes em tratamento de diálise, a informação deve ser utilizada para determinar um possível ajuste de dose e como deve ser a sua administração no respetivo tratamento. Por fim, se não houver estudos realizados nesse grupo de doentes (em diálise), deve ser discutido sobre o potencial da sua farmacocinética ser afetada pela diálise e deve conter no RCM informações relevantes sobre isso. Ainda nesse contexto, as recomendações devem ter por base a TGF ajustada ao doente em mL/min e não a TGF normalizada para uma área de superfície corporal de 1,73m² (European Medicines Agency, 2016).

Diversos estudos sugerem que pode haver falhas na deteção da necessidade de ajuste de dose de medicamentos em doentes com função renal diminuída. O ajuste inapropriado ou ausente da dose dos medicamentos pode causar problemas de saúde, os quais poderiam ter sido evitados se a função renal tivesse sido devidamente considerada no momento da prescrição (Dorks *et al.*, 2017).

A falta de conhecimento de insuficiência renal pré-existente e o uso incorreto de equações para a estimativa da função renal ainda são um problema e com isso, o uso de fármacos e doses potencialmente inapropriadas ainda é comum em doentes com DRC (Dorks *et al.*, 2017; Seiberth *et al.*, 2020). Consequentemente, também a taxa de RAM surge aumentada (Seiberth *et al.*, 2020).

Várias estratégias de intervenção, como alertas computadorizados, instruções manuais (com base em treino ou *feedback*) e TFG estimadas fornecidas aos médicos foram implementadas em doentes com DRC para reduzir a prescrição inadequada (Tsfaye *et al.*, 2017).

Embora a maioria das intervenções tenha sido aplicada em ambientes hospitalares, os sistemas de apoio à decisão clínica provaram ser eficazes na redução das prescrições inapropriadas também em cuidados de saúde primários (Tsfaye *et al.*, 2017). Sob essa perspetiva, o ideal é que os prescritores tenham conhecimento dos métodos de cálculo para adaptação de dose nesses doentes e que esse ajuste seja realizado atempadamente, preferencialmente no momento da prescrição (Stefani, Singer & Roberts, 2019).

A prevenção e o tratamento da DRC devem ser amplamente promovidos através de políticas e estratégias adequadas e atenuando as barreiras. Neste cenário, é uma mais valia

encontrar meios para reduzir o número de prescrições potencialmente inapropriadas em idosos com alguma disfunção da função renal (Kelly *et al.*, 2021).

CAPÍTULO II

OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

É objetivo principal deste estudo:

- Comparar a influência das equações de CG e CKD-EPI de estimativa da taxa de filtração glomerular no ajuste de dose de medicamentos numa coorte real de idosos em cuidados de saúde primários.

São objetivos específicos:

- Comparar as equações de CG e CKD-EPI, ajustadas ao indivíduo e normalizadas para $1,73\text{m}^2$, entre si e uma com a outra, de forma a identificar diferenças na estimação da TFG.
- Analisar as consequências do uso das diferentes equações consideradas no ajuste de dose de medicamentos tendo em consideração a informação contida nos respetivos RCMs.

CAPÍTULO III

MATERIAL E MÉTODOS

III. MATERIAL E MÉTODOS

1. Desenho do estudo

Foi realizado um estudo transversal observacional por meio da análise de dados demográficos, antropométricos e clínicos de uma população de utentes inscritos em uma Unidade de Saúde Familiar da Região Centro de Portugal.

2. Local e período do estudo

O estudo obteve aprovação pela Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde do Centro em 24 de março de 2022 e foi realizado na Unidade de Saúde Familiar (USF) da Serra da Lousã, Lousã – Portugal. A USF Serra da Lousã está integrada ao Centro Saúde da Lousã, ACES Pinhal Interior Norte, constituída desde janeiro de 2013 pela junção do ACES Pinhal Interior Norte I e II (USF Serra da Lousã, 2016).

Os dados foram obtidos a 01 de abril de 2022, através do sistema informático *MedicineOne*.

3. População do estudo

Foram incluídos no estudo os utentes com mais de 65 anos a tomar um ou mais medicamentos que estão inscritos no sistema informático da USF Serra da Lousã.

Com a finalidade de excluir os utentes ‘mortos’ do estudo, foi elaborada a variável ‘antiguidade’. Visto que não é realizada atualização manual ou automática no sistema informático para este fim, a antiguidade permite detetar aqueles utentes que não estão mais a ter contacto com a USF (fichas obsoletas). O último contacto do utente com a USF foi identificado pela data da última medicação prescrita, último diagnóstico ou último valor de creatinina registado, uma vez que esses dados são inseridos no sistema e indicam que o utente ainda está ativo na USF. A partir dos resultados e análise dessa variável, foram identificados os utentes a excluir do estudo.

4. Recolha de dados da população e recomendações dos RCMs

Recolha dos dados da população

Os dados dos utentes foram recolhidos de forma anonimizada a partir do sistema informático *MedicineOne* (utilizado na USF) e, portanto, não foi necessária a realização de consentimento informado.

Foram recolhidos dados demográficos e antropométricos - idade, sexo, altura e peso -, dados relativos ao valor de creatininémia - valor e data da colheita - e dados dos

medicamentos prescritos - nome, dose, dosagem, forma farmacêutica e data de início da toma.

Recomendações dos RCMs

O RCM de todos os medicamentos prescritos foi recuperados do site do Infomed, a base de dados nacional de medicamentos de uso humano (<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>) a 07 de abril de 2022. Os produtos que não possuem autorização de comercialização pelo Infarmed não foram incluídos no estudo, como aconteceu com as vitaminas e suplementos.

Com base nas recomendações dos RCMs sobre a utilização dos medicamentos em caso de insuficiência renal, cada fármaco foi classificado numa das três categorias:

- ajuste de dose (AD).
- contraindicação (CI)
- precaução (P).

5. Obtenção da TFG estimada dos participantes

Para a estimação da TFG dos participantes, uma vez que estão incluídas nas equações, foram calculadas as variáveis Índice de Massa Corporal (IMC) e Superfície Corporal (SC), ambas utilizando os valores de altura e peso dos participantes.

O IMC foi calculado em Kg/m², a partir da seguinte equação:

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / (\text{Altura (m)} \times \text{Altura (m)})$$

A SC foi calculada em m² pela equação de *Du Bois e Du Bois*:

$$\text{SC} = (\text{Peso (Kg)}^{0,425} \times \text{Altura (m)}^{0,725}) \times 0,007184$$

A creatininemia sérica foi expressa em mg/dL.

Usando os dados recolhidos e as variáveis calculadas (IMC e SC), as estimativas da TFG foram obtidas por cada uma das seguintes equações: CG ajustada, CG normalizada, CKD-EPI 2021 ajustada e CKD-EPI 2021 normalizada. As equações normalizadas foram padronizadas para uma área de superfície corporal de 1,73 m² (DuBois & DuBois, 1916). As equações CG (Cockcroft & Gault, 1976) e CKD-EPI de 2021 (Inker *et al.*, 2021) estão descritas a seguir:

- Cockcroft-Gault:

$$CL_{Cr} = \left\{ \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{72 \times \text{SCr}} \right\} \times 0.85 \text{ (se mulher)}$$

CLCr = Clearance da creatinina em mL/min

Idade - em anos

Peso - em Kg

SCr = creatinina sérica - em mg/dL

- CKD-EPI:

$$eGFR_{Cr} = 142 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-1.200} \times 0.9938^{\text{Idade}} \times 1.012 \text{ [se mulher]}$$

SCr = creatinina sérica - em mg/dL

$\kappa = 0,7$ (mulheres) ou $0,9$ (homens)

$\alpha = -0,241$ (feminino) ou $-0,302$ (masculino)

$\min(\text{Scr}/\kappa, 1)$ é o mínimo de Scr/κ ou $1,0$

$\max(\text{Scr}/\kappa, 1)$ é o máximo de Scr/κ ou $1,0$

Idade - em anos

6. Análise dos dados

Resultados descritivos

A análise estatística foi realizada com o software SPSS (IBM, Armonk, USA) versão 20.0 e os dados expressos com a aplicação estatística descritiva padrão (médias e desvios padrão), sendo em percentagem para as variáveis categóricas.

Análise de concordância entre as equações

Para elaboração dos gráficos de dispersão e de Bland-Altman foram utilizadas as medidas da TFG estimada por cada equação utilizada nesse estudo. Os gráficos e as estatísticas associadas foram realizados através do software RStudio (Rstudio, Boston, Estados Unidos) com utilização do package BlandAltmanLeh (Bernhard Lehnert, Alemanha) e a análise baseada na literatura descrita pelos autores do método (Bland & Altman, 1986).

Estudo da influência das variáveis no desempenho das equações

Os dados foram calculados usando o *Microsoft Office Excel 2022* (Microsoft, Redmond, Estados Unidos) e *SPSS* (IBM, Armonk, USA) versão 20.0 e apresentados em percentagem ou pelas médias e desvios padrão, de acordo com a variável.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

I. Caracterização da população total do estudo (incluídos e não incluídos)

I.1. População

A população deste estudo é constituída por 3061 utentes inscritos no sistema informático da USF da Lousã, dos quais 56,4% (n=1727) são do sexo feminino.

A média de idade é de 80,1 anos com um desvio padrão (DP) de 10,0. O QQ-plot demonstra que a distribuição é próxima da normalidade (Figura R-1). Os utentes do sexo masculino têm uma média de idades de 79,3 anos (DP=9,6) e os do sexo feminino de 80,7 anos (DP=10,2). Essa diferença observada é estatisticamente significativa (T -Test $p < 0,001$).

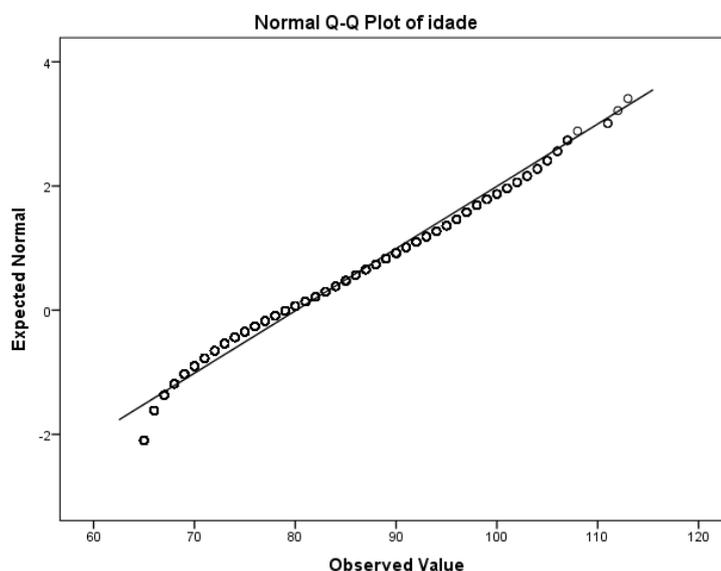


Figura R-1: QQ-plot da variável 'idade'.

I.2. Medicamentos prescritos

No total, verifica-se uma média de 6,1 medicamento por cada utente (DP=3,7). Observa-se maior quantidade de utentes com mais de 5 medicamentos prescritos, valor que corresponde à mediana (5), sendo esse número maior que aqueles com menos de 5 medicamentos prescritos. No que se refere aos números de medicamentos prescritos por utente e por sexo, verifica-se que os homens têm uma média de medicamentos de 6,0 (DP=3,7) e as mulheres de 6,2 (DP=3,7). A diferença do número de medicamentos não é significativa entre os sexos (T -Test $p = 0,136$).

O coeficiente de *Pearson* obtido na correlação entre a idade e o número de medicamentos prescritos apresenta o valor de 0,17, o que leva a considerar a correlação fraca (T -test

$p < 0,001$). A Figura R-2 mostra que a linha de regressão apresenta um declive, o que indica que o número de medicamentos aumenta muito pouco com a idade.

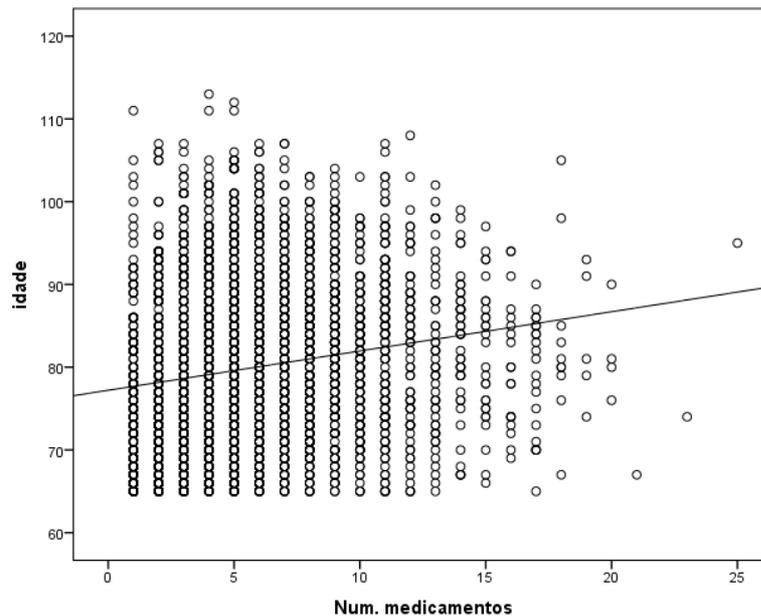


Figura R-2: Correlação entre idade e número de medicamentos.

1.3. Antiguidade do último contacto com a USF

Referente ao último contacto que o utente teve com a USF, a antiguidade média é de 3,2 (DP=4,2) anos. A fim de evitar dados de participantes ‘mortos’, esses utentes foram eliminados do estudo. Assim, de um total de 3061 utentes inscritos no sistema informático da USF, de acordo com a antiguidade do último contacto com a USF foram incluídos no estudo um total 1859 utentes, sendo que 1067 (57,4%) são mulheres (Tabela R-1).

Tabela R-1: Número de utentes excluídos e incluídos no estudo por sexo.

Variável	incluídos	excluídos	p-value
Sexo			0,175
Masculino	792 (42,6%)	542 (45,1%)	
Feminino	1067 (57,4%)	660 (54,9%)	
Idade	76,4 (DP 7,7)	85,9 (DP 10,3)	<0,001
Medicamentos prescritos	6,1 (DP=3,7)	6,2 (DP=3,7)	0,033

2. Características das variáveis dos participantes

2.1. Peso

No total de 1810 participantes com peso registado, a média é de 73,8 (DP=14,1) Kg. O *box-plot* mostra-se simétrico, embora se verifique a presença de participantes com sobrepeso (Figura R-3). O valor médio para o peso nos homens é de 79,7 (DP=13,1) Kg e para as mulheres é de 69,5 (DP=13,2) Kg, uma diferença de quase 10 Kg estatisticamente significativa (*T-Test* $p < 0,001$).

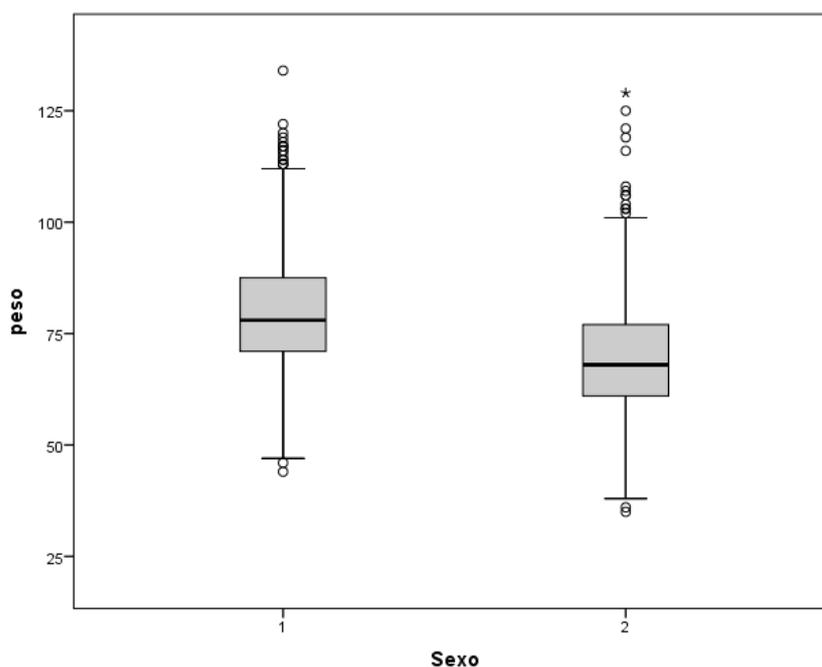


Figura R-3: *Box-plot* do peso dos participantes por sexo. 1 - Masculino; 2 - Feminino.

2.2. Altura

No total de 1807 participantes com altura registada, a média da altura é de 162,1 (DP=8,6) cm. O valor médio da altura nos homens é de 168,8 (DP=6,5) cm e das mulheres é de 157,2 (DP=6,2) cm. A Figura R-4 evidencia que os homens são significativamente mais altos do que as mulheres (*T-Test* $p < 0,001$).

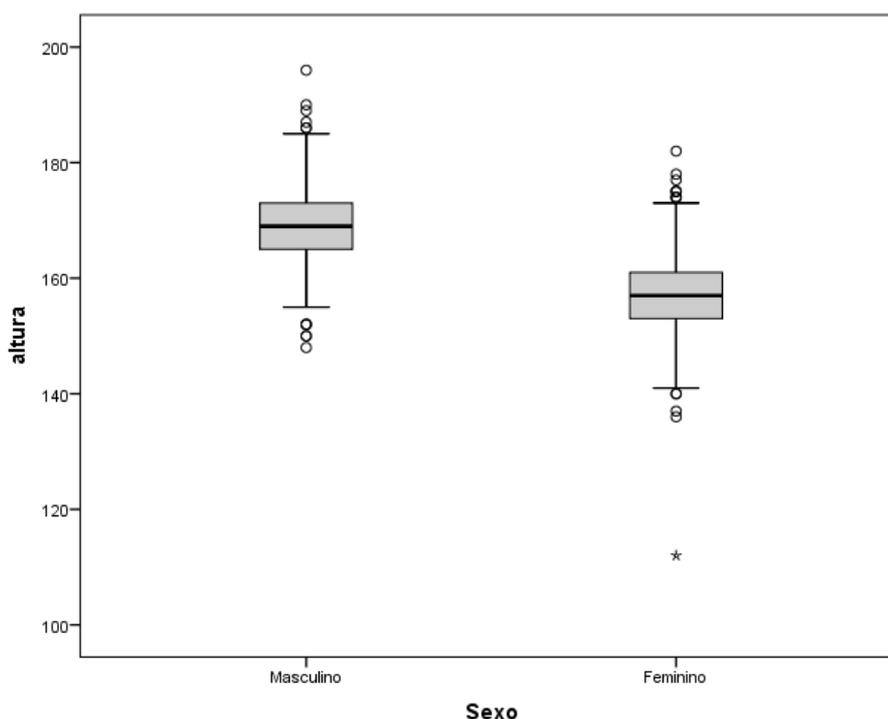


Figura R-4: Box-plot da altura dos participantes por sexo.

2.3. Correlação entre peso e altura

Dado que o valor da significância obtido no *T-Test* é inferior a 0,001, considera-se que há correlação entre as duas variáveis e, através do coeficiente de *Pearson*, pode-se afirmar que é forte a correlação entre as variáveis peso e altura, visto que o seu valor de 0,46 é superior a 0,3.

A Figura R-5 mostra que a distribuição dos homens em termos de altura e peso concentra-se essencialmente no espaço acima da linha de regressão e a das mulheres essencialmente abaixo. Essa distribuição demonstra que os homens são mais altos e estão em menor quantidade em situação de sobrepeso, enquanto há maior número de mulheres em sobrepeso e menos altas.

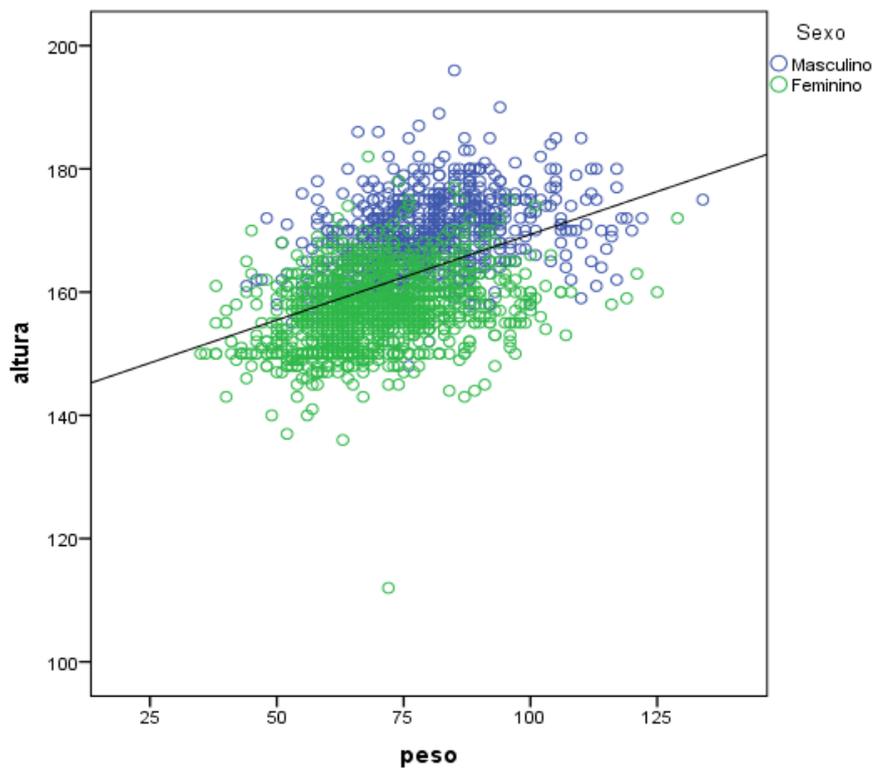


Figura R-5: Correlação entre altura e peso dos participantes por sexo.

2.4. Índice de massa corporal

A média do IMC nos 1807 participantes com registo de peso e altura é de 28,1 (DP=4,9) Kg/m². A média do IMC, por sexo, é de 28,1 (DP=5,2) Kg/m² para as mulheres e 28,0 (DP=4,30) Kg/m² para os homens (Figura R-6). Embora as mulheres estejam em maior número com IMC superior, a diferença de sobrepeso é pequena e o *T-Test* revela que essa diferença não é estatisticamente significativa ($p=0,466$).

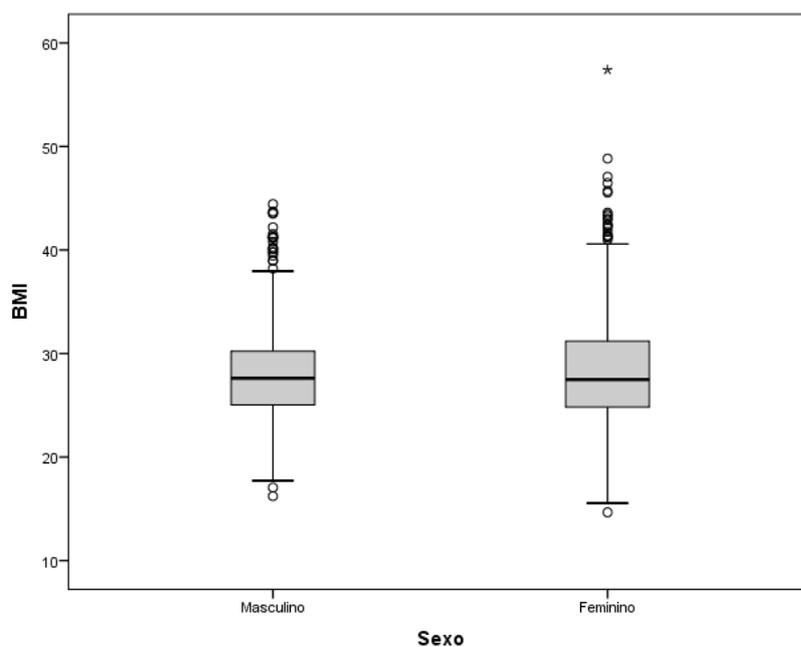


Figura R-6: Box-plot do índice de massa corporal dos participantes por sexo.

2.5. Superfície corporal

A média da superfície corporal nos 1807 participantes com registo de peso e altura é de 1,78 (DP=0,19) m². No sexo masculino o valor médio da superfície corporal é 1,90 (DP=0,2) m²; no sexo feminino é 1,70 (DP=0,2) m². Na Figura R-7 é visível a diferença entre os sexos no que se refere à superfície corporal, a qual é confirmada pelo *T-Test* ($p < 0,001$).

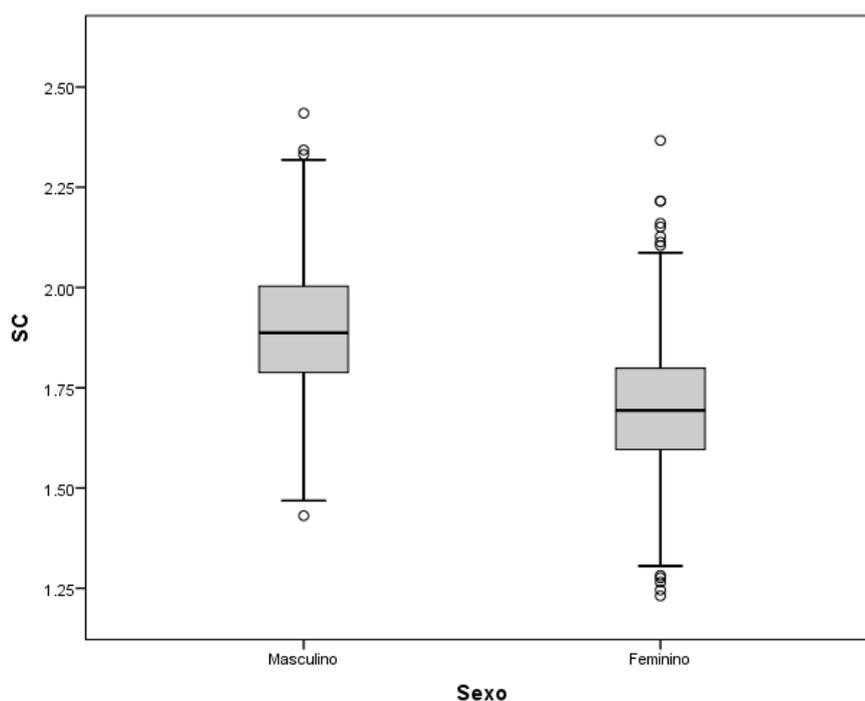


Figura R-7: Box-plot da superfície corporal dos participantes por sexo.

2.6. Peso ideal

Do total de 1807 participantes com registo de peso e altura, a média total do peso ideal é 58,0 (DP=6,1) Kg. Os homens têm peso ideal médio de 62,8 (DP=4,8) Kg e as mulheres de 54,4 (DP=4,3) Kg (Figura R-8), revelando o *T-Test* uma diferença com significado estatístico ($p < 0,001$).

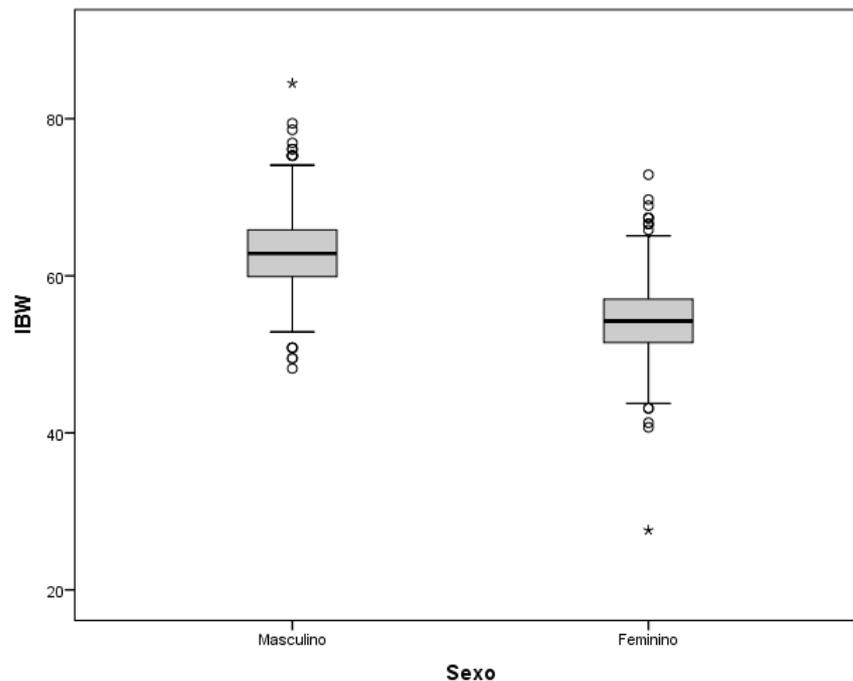


Figura R-8: Box-plot do peso ideal dos participantes por sexo.

2.7. Correlação entre peso ideal e peso real

No gráfico de correlação do peso ideal com o peso real, pode-se verificar uma correlação bastante forte (Coeficiente de *Pearson* de 0,46, próximo de 0,5 e $p < 0,001$) (Figura R-9).

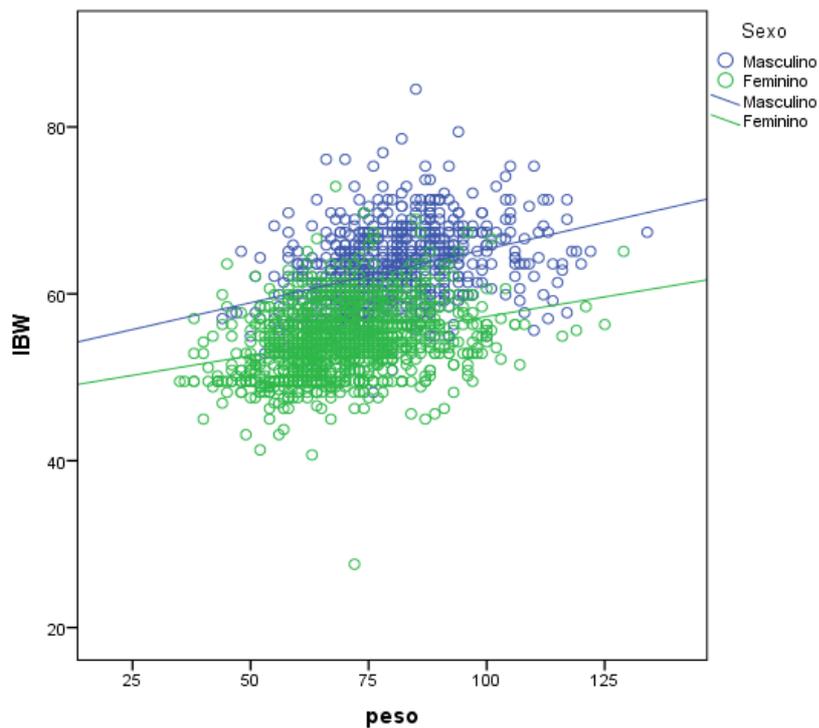


Figura R-9: Correlação entre peso ideal e peso real dos participantes.

2.8. Creatininemia

A média total da creatininemia é de 0,96 (DP=0,45) mg/dL nos 1828 participantes com esse registo. A Figura R-10 mostra claramente participantes com valores de concentração de creatinina alterados, acima dos valores normais. A média de creatininemia para os participantes do sexo masculino é de 1,09 (DP=0,54) e para os do sexo feminino é de 0,87 (DP=0,35) mg/dL, diferença esta estatisticamente significativa (*T-Test* $p < 0,001$).

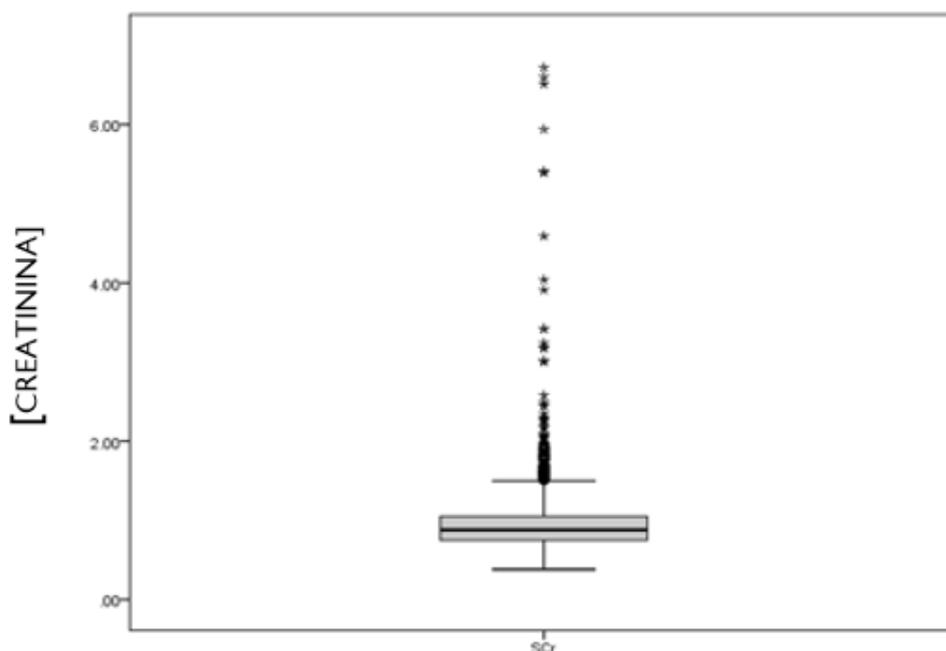


Figura R-10: *Box-plot* da creatininemia dos participantes.

3. TFG estimada dos participantes

3.1. Equação de CG ajustada

Do total de 1806 participantes com registo de peso e creatininemia, o valor médio de TFG estimada obtido é de 68,2 (DP=23,9) mL/min. Os homens apresentam uma TFG estimada média de 72,5 (DP=24,0) mL/min e as mulheres de 65,0 (DP=23,4) mL/min, sendo esta uma diferença estatisticamente significativa (*T-Test* $p < 0,001$) (Figura R-11).

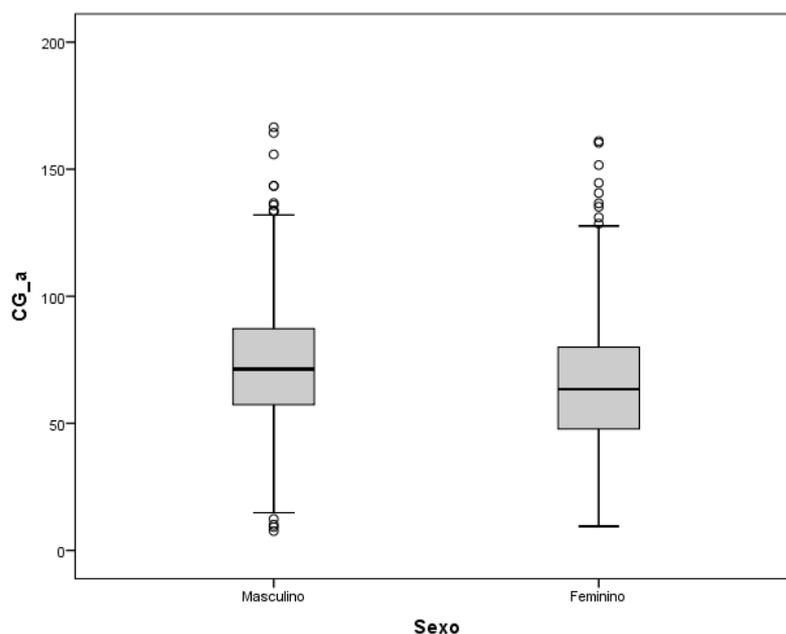


Figura R-11: *Box-plot* da TFG estimada pela equação de CG ajustada por sexo.

3.2. Equação de CG normalizada

Do total de 1803 participantes com registo de peso, altura e creatinínemia, o valor médio de TFG estimada obtido é de 65,7 (DP=20,4) mL/min/1,73 m². Os homens apresentam uma TFG estimada média de 65,7 (DP=19,3) mL/min/1,73 m² e as mulheres de 65,7 (DP=21,1) mL/min/1,73 m², não sendo esta uma diferença estatisticamente significativa (*T-Test* p=0,988) (Figura R-12).

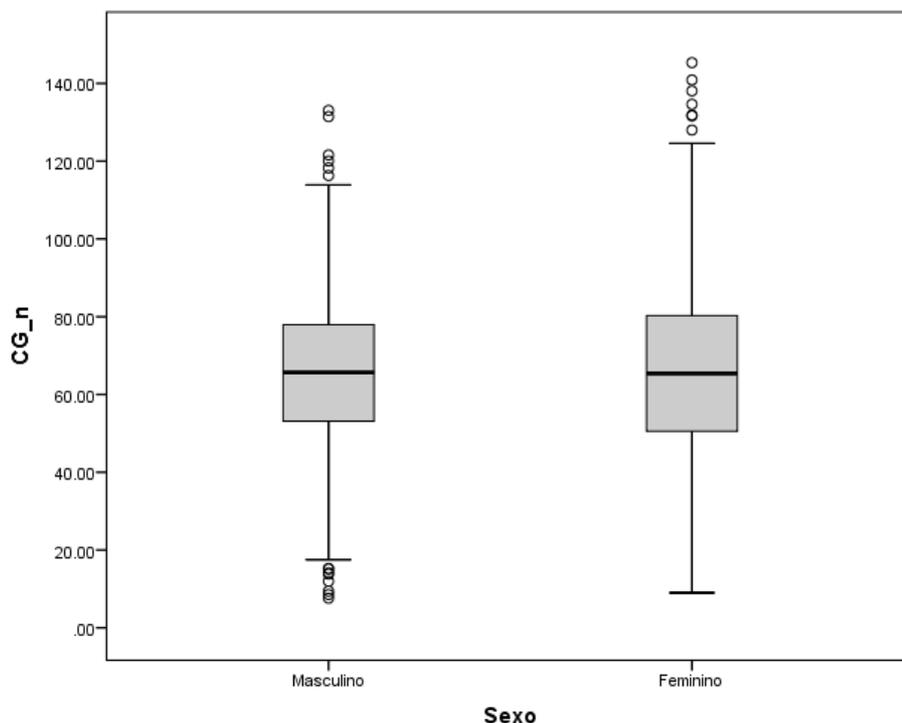


Figura R-12: Box-plot da TFG estimada pela equação de CG normalizada por sexo.

3.3. Equação CKD-EPI 2021 ajustada

Do total de 1803 participantes com registo de peso, altura e creatinínemia, o valor médio de TFG estimada obtido é de 76,4 (DP=21,2) mL/min. Os homens apresentam uma TFG estimada média de 83,6 (DP=22,0) mL/min e as mulheres de 71,0 (DP=19,3) mL/min. A Figura R-13 revela que os homens apresentam uma TFG estimada superior à das mulheres, sendo essa diferença estatisticamente significativa (*T-Test* p<0,001).

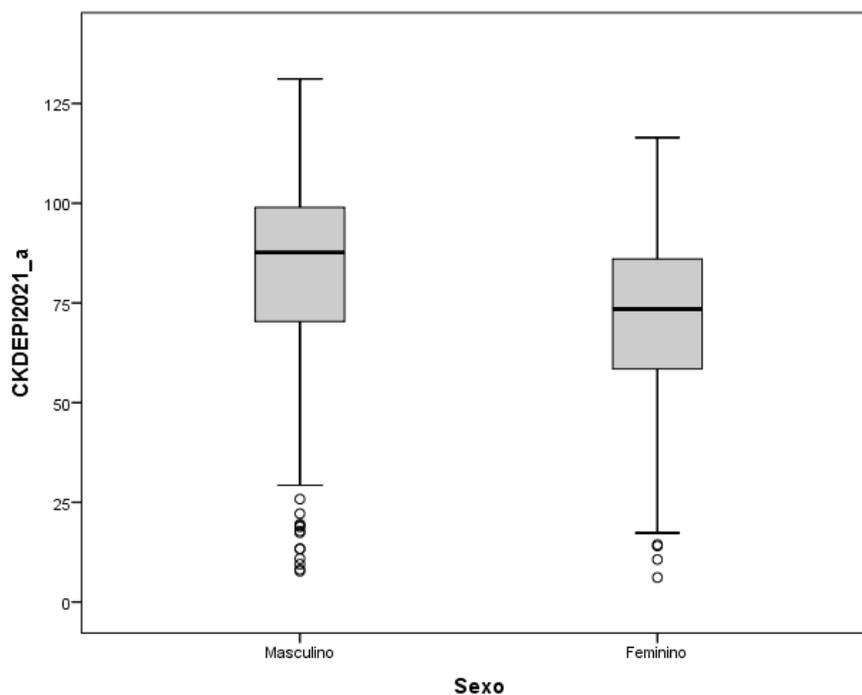


Figura R-13: Box-plot da TFG estimada pela equação CKD-EPI ajustada por sexo.

3.4. Equação CKD-EPI 2021 normalizada

Do total de 1828 participantes com registo de creatininemia, o valor médio de TFG estimada obtido é de 74,1 (DP=18,7) mL/min/1,73 m². Os homens apresentam uma TFG estimada média de 76,3 (DP=18,4) mL/min/1,73 m² e as mulheres de 72,4 (DP=19,0) mL/min/1,73 m², sendo esta uma diferença estatisticamente significativa (*T-Test* $p < 0,001$) (Figura R-14).

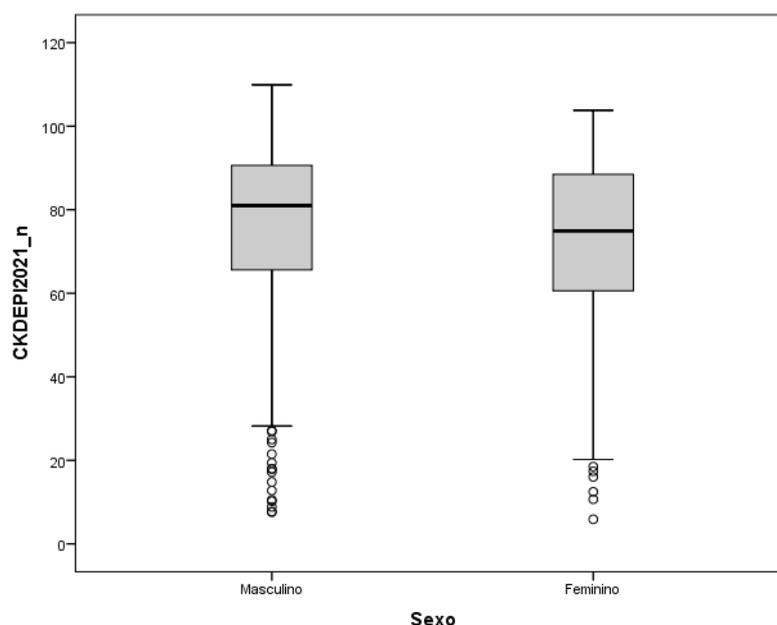


Figura R-14: Box-plot da TFG estimada pela equação CKD-EPI normalizada por sexo.

4. Comparação entre as equações de estimativa da TFG

4.1. CG ajustada vs CG normalizada

O gráfico de dispersão para as equações CG ajustada e CG normalizada mostra que os dados apresentam uma distribuição normal. O coeficiente de correlação de *Pearson* revela uma forte correlação positiva entre os valores obtidos pela CG ajustada e CG normalizada ($r = 0,95$, IC 95% = 0,949-0,957, $p < 0,001$) (Figura R-15). O gráfico de Bland-Altman mostra que a mediana está acima e próxima do 0, indicando que há algum grau de concordância entre as equações. Em contrapartida, a dispersão não homogênea dos dados demonstra que as equações são pouco concordantes (Figura R-16).

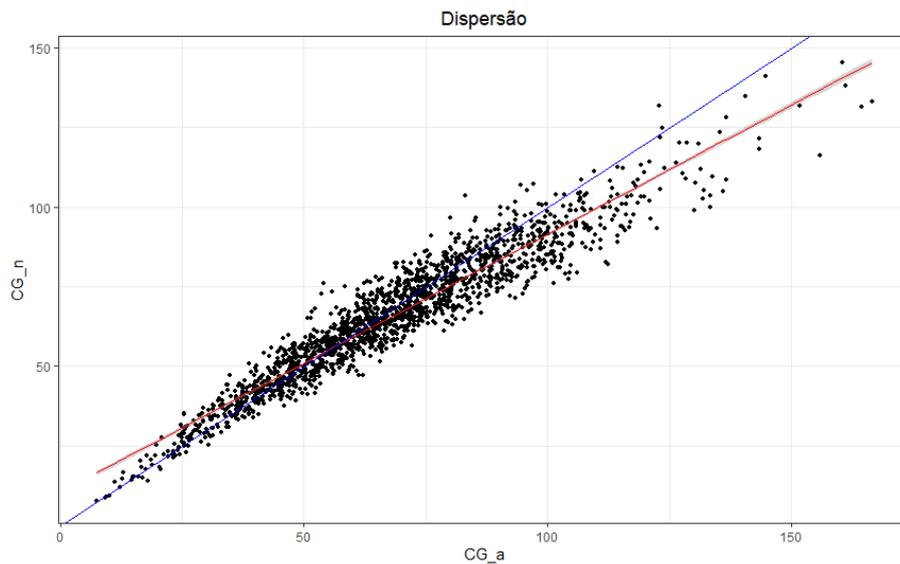


Figura R-15: Gráfico de dispersão – CG_a-CG_n.

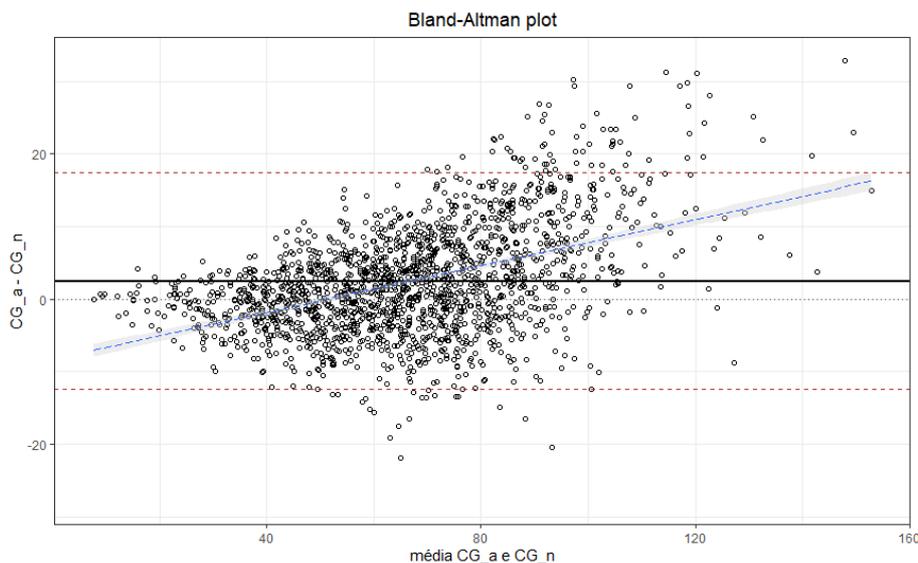


Figura R-16: Bland-Altman plot CG_a-CG_n.

4.2. CKD-EPI ajustada vs CKD-EPI normalizada

Os dados das equações CKD-EPI ajustada e CKD-EPI normalizada apresentam uma distribuição normal no gráfico de dispersão, sendo confirmada pela correlação de *Pearson* que mostra uma associação positiva forte entre os valores obtidos pelas equações ($r = 0,92$, IC 95% = 0,915-0,928, $p < 0,001$) (Figura R-17). Na comparação das equações CKD-EPI ajustada e CKD-EPI normalizada, assim como o Bland-Altman *plot* anterior, a linha da média das diferenças está próxima e acima do 0, o que é um indicativo de algum grau de concordância. Por outro lado, a distribuição dos dados dentro do intervalo de concordância apresenta anomalia e revela que as equações são pouco concordantes (Figura R-18).

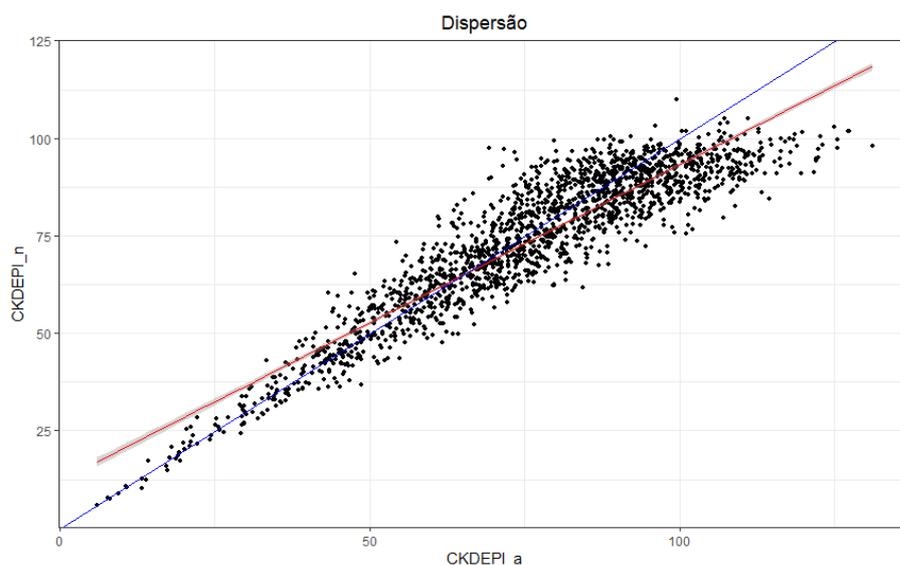


Figura R-17: Gráfico de dispersão - CKD-EPI_a-CKD-EPI_n.

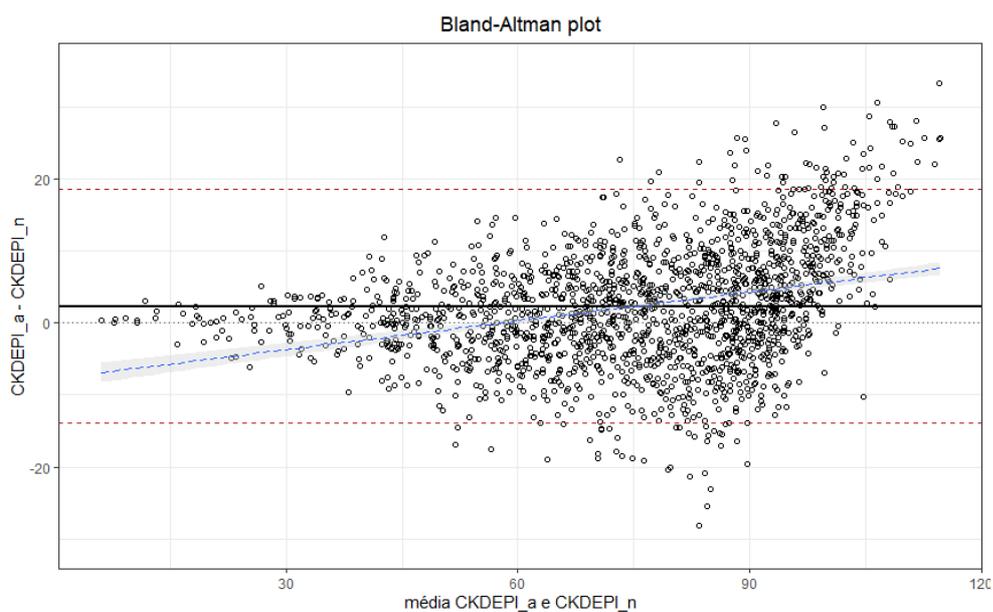


Figura R-18: Bland-Altman plot CKD-EPI_a-CKD-EPI_n.

4.3. CG ajustada vs CKD-EPI ajustada

O gráfico de dispersão para as equações CG ajustada e CKD-EPI ajustada revela normalidade na distribuição dos dados. O coeficiente de correlação de *Pearson* mostra forte correlação positiva entre os valores obtidos pela CG_a e CKD-EPI_a ($r = 0,91$, IC 95% = 0,906-0,921, $p < 0,001$) (Figura R-19). O Bland-Altman *plot* da comparação entre CG ajustada e CKD-EPI ajustada mostra que a linha média das diferenças localiza-se mais distante e abaixo do 0, ao contrário das análises anteriores. Além disso, os dados não se distribuem de forma homogênea, indicando assim que as equações não estão em concordância (Figura R-20).

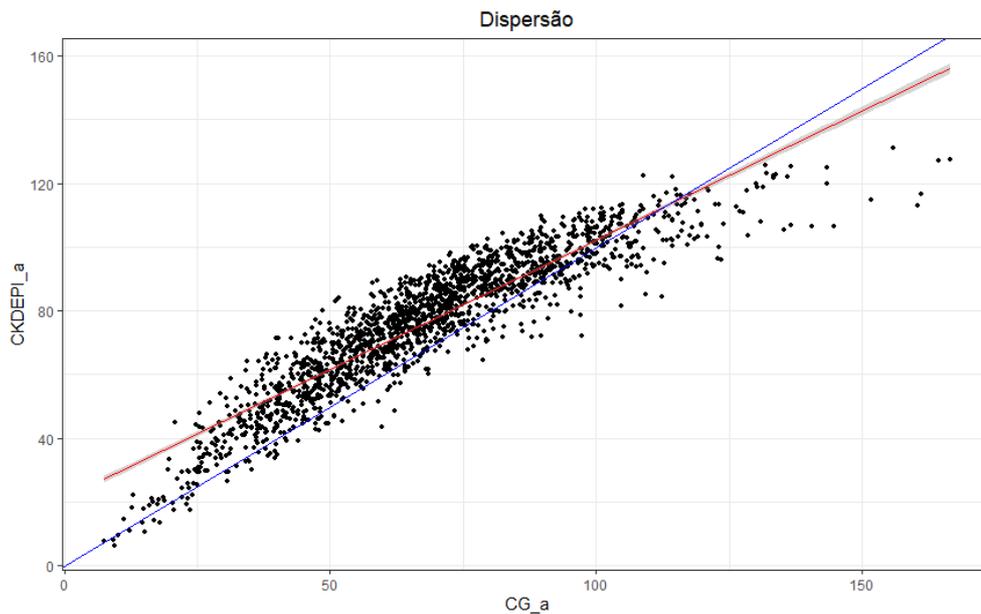


Figura R-19: Gráfico de dispersão - CG_a-CKD-EPI_a.

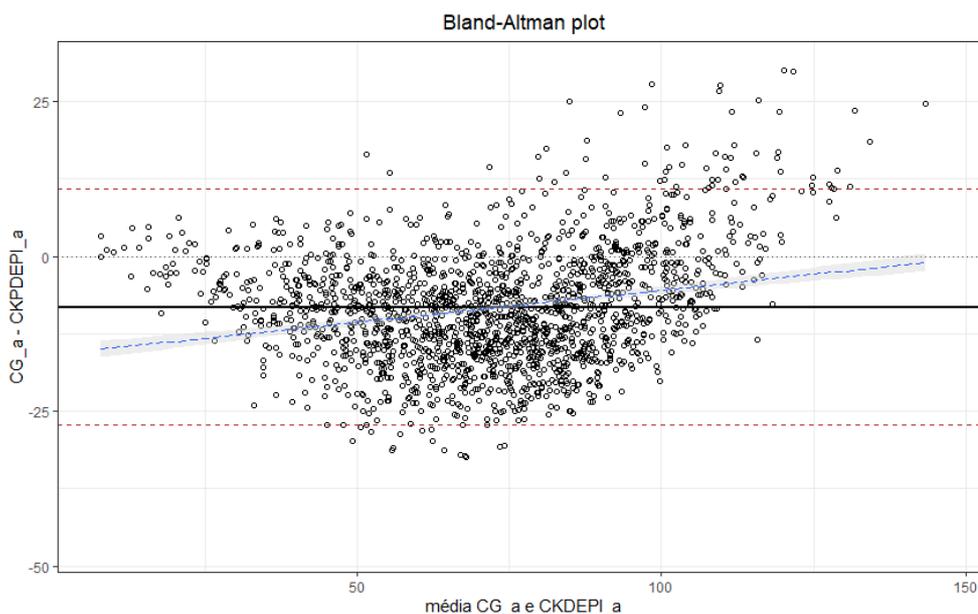


Figura R-20: Bland-Altman plot CG_a-CKD-EPI_a.

4.4. CG normalizada vs CKD-EPI normalizada

Os dados das equações CG normalizada e CKD-EPI normalizada mostram normalidade na distribuição dos dados e o coeficiente de correlação de *Pearson* mostra uma correlação positiva forte entre os valores obtidos pelas equações ($r = 0,88$, IC 95% = 0,871-0,891, $p < 0,001$) (Figura R-21). Na comparação da CG normalizada e CKD-EPI normalizada, o gráfico mostra claramente uma dispersão não homogênea dos dados e, conseqüentemente, que as equações não estão a concordar (Figura R-22).

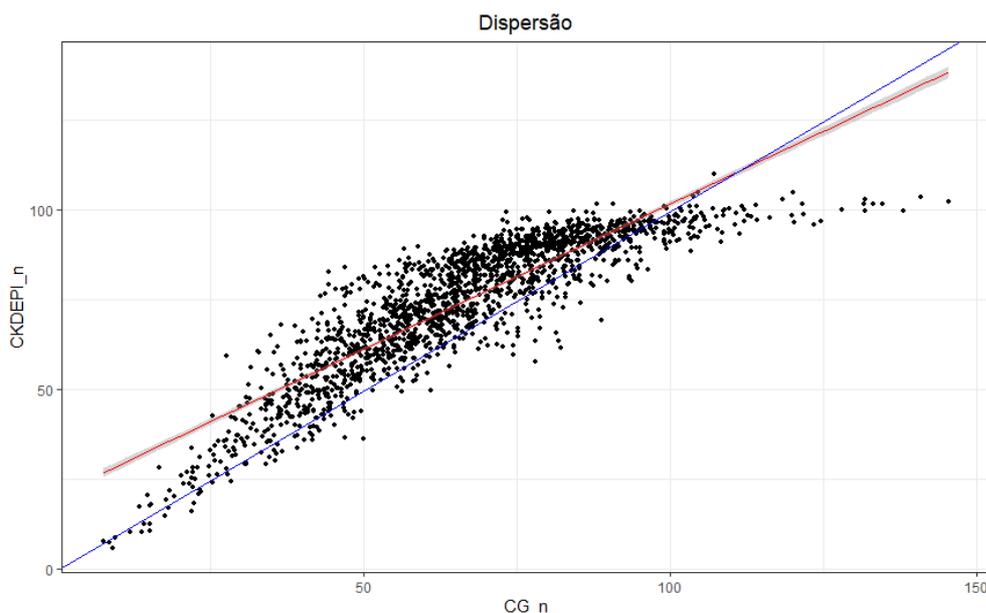


Figura R-21: Gráfico de dispersão - CG_n-CKD-EPI_n.

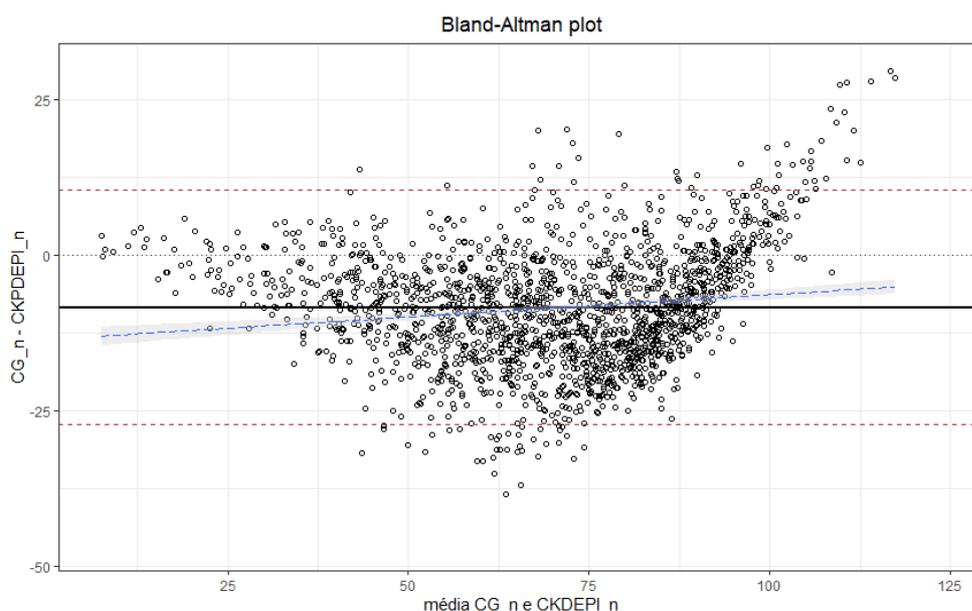


Figura R-22: Bland-Altman plot CG_n-CKD-EPI_n.

5. Consequências clínicas da aplicação das diferentes equações

De entre todos os participantes, estavam prescritos 11461 medicamentos, sendo que 285 foram excluídos da análise (*missing data*) devido à ausência de algum dado para realização da análise, restando assim, 11176 medicamentos para análise em 8 possibilidades de comparação. Com base nas recomendações dos RCMs, os fármacos foram classificados em ajuste de dose (AD), contraindicação (CI) ou precaução (P).

5.1. Detecção AD / CI / P na comparação CG ajustada vs CG normalizada

Ao comparar a equação CG ajustada com a CG normalizada, foram detetadas 140 potenciais situações pela equação CG ajustada que não foram detetadas pela CG normalizada. O *T-Test* de todas as variáveis indica que há significância estatística ($p < 0,001$), excetuando-se apenas a variável 'idade' (Tabela R-2).

Tabela R-2: Comparação entre CG ajustada e CG normalizada.

Variável	Discrepância (n=140)	Não discrepância (n=11036)	p-value
Sexo			<0,001
Masculino	0,3%	99,7%	
Feminino	1,9%	98,1%	
Idade (anos)	78,1 (7,5)	77,6 (7,8)	0,440
Creatininemia (mg/dL)	0,87 (0,26)	1,02 (0,51)	<0,001
Peso (Kg)	55,5 (8,9)	74,9 (14,1)	<0,001
Altura (cm)	153,7 (8,5)	161,9 (8,1)	<0,001
IMC (Kg/m ²)	1,5 (0,1)	1,8 (0,2)	<0,001
SC (m ²)	23,81 (6,14)	28,55(4,91)	<0,001
IBW (Kg)	52,2 (5,4)	57,8 (5,8)	<0,001
Diferença de peso – peso ideal (Kg)	3,3 (10,4)	17,1 (12,6)	<0,001

5.2. Detecção AD / CI / P na comparação CG normalizada vs CG ajustada

Alertas de AD/ CI / P foram detetados em 232 situações pela equação CG normalizada quando comparada com a CG ajustada. Assim como na tabela anterior, o *T-Test* de todas as variáveis indica que há significância estatística ($p < 0,001$), excetuando-se a variável 'idade' ($p = 0,239$) (Tabela R-3).

Tabela R-3: Comparação entre CG normalizada e CG ajustada.

Variável	Discrepância (n=232)	Não discrepância (n=10944)	p-value
Sexo			<0,001
Masculino	3,9%	96,1%	
Feminino	0,8%	99,2%	
Idade (anos)	76,9 (6,6)	77,6 (7,8)	0,239
Creatininemia (mg/dL)	1,17 (0,44)	1,02 (0,51)	<0,001
Peso (Kg)	86,5 (11,0)	74,4 (14,1)	<0,001
Altura (cm)	167,9 (6,4)	161,7 (8,2)	<0,001
IMC (Kg/m ²)	30,0 (4,5)	28,44 (4,95)	<0,001
SC (m ²)	1,96 (0,12)	1,80 (0,20)	<0,001
IBW (Kg)	62,2 (4,7)	57,6 (5,8)	<0,001
Diferença de peso – peso ideal (Kg)	24,3 (11,6)	16,7 (12,7)	<0,001

) " " **Deteção AD / CI / P na comparação CKD-EPI ajustada vs CKD-EPI normalizada**

Foram detetadas 125 situações em que a CKD-EPI ajustada deteta mais AD / CI / P do que a CKD-EPI normalizada. O T-Test de todas as variáveis indica que há significância estatística ($p < 0,001$), excetuando-se apenas a variável 'creatininemia' ($p = 0,098$) (Tabela R-4).

Tabela R-4: Comparação entre CKD-EPI ajustada e CKD-EPI normalizada.

Variável	Discrepância (n=125)	Não discrepância (n=11051)	p-value
Sexo			<0,001
Masculino	0,2%	99,8%	
Feminino	1,8%	98,2%	
Idade (anos)	80,9 (7,95)	77,53 (7,8)	<0,001
Creatininemia (mg/dL)	0,95 (0,23)	1,02 (0,51)	0,098
Peso (Kg)	57,9 (8,3)	74,8 (14,1)	<0,001
Altura (cm)	152,98 (9,6)	161,9 (8,13)	<0,001
IMC (Kg/m ²)	24,95 (6,95)	28,53 (4,91)	<0,001
SC (m ²)	1,53 (0,11)	1,79 (0,20)	<0,001
IBW (Kg)	51,7 (6,0)	57,8 (5,8)	<0,001
Diferença de peso – peso ideal (Kg)	5,5 (11,1)	17,0 (12,7)	<0,001

5.4. Detecção AD / CI / P na comparação CKD-EPI normalizada vs CKD-EPI ajustada

A CKD-EPI normalizada deteta mais situações de AD / CI / P do que a CKD-EPI ajustada em 185 situações. O *T-Test* de todas as variáveis indica que há significância estatística ($p < 0,001$), excetuando-se a variável 'idade' ($p = 0,243$) (Tabela R-5).

Tabela R-5: Comparação entre CKD-EPI normalizada e CKD-EPI ajustada.

Variável	Discrepância (n=185)	Não discrepância (n=10991)	p-value
Sexo			<0,001
Masculino	2,5%	97,5%	
Feminino	1,0%	99,0%	
Idade (anos)	76,9 (8,1)	77,6 (7,8)	0,243
Creatininemia (mg/dL)	1,21 (0,25)	1,02 (0,51)	<0,001
Peso (Kg)	88,8 (11,8)	74,4 (14,1)	<0,001
Altura (cm)	166,1 (6,6)	161,7(8,2)	<0,001
IMC (Kg/m ²)	32,30 (4,64)	28,43 (4,94)	<0,001
SC (m ²)	1,96 (0,13)	1,80 (0,20)	<0,001
IBW (Kg)	60,8 (4,8)	57,7 (5,90)	<0,001
Diferença de peso – peso ideal (Kg)	28,0 (11,97)	16,7 (12,6)	<0,001

5.5. Detecção AD / CI / P na comparação CG ajustada vs CKD-EPI ajustada

Foram detetados 756 alertas de AD / CI / P pela CG ajustada que não foram detetados pela CKD-EPI ajustada. O *T-Test* de todas as variáveis indica que há significância estatística ($p < 0,001$), excetuando-se as variáveis 'creatininemia' ($p = 0,11$), 'altura' ($p = 0,771$) e 'peso ideal' ($p = 0,785$) (Tabela R-6).

Tabela R-6: Comparação entre CG ajustada e CKD-EPI ajustada.

Variável	Discrepância (n=756)	Não discrepância (n=10420)	p-value
Sexo			<0,001
Masculino	8,0%	92,0%	
Feminino	5,9%	94,1%	
Idade (anos)	82,2 (7,6)	77,2 (7,7)	<0,001
Creatininemia (mg/dL)	0,98 (0,23)	1,02 (0,52)	0,011
Peso (Kg)	66,7 (11,9)	75,2 (14,2)	<0,001
Altura (cm)	161,7 (8,2)	161,8 (8,2)	0,771
IMC (Kg/m ²)	25,43 (3,80)	28,71 (4,96)	<0,001
SC (m ²)	1,70 (0,20)	1,80 (0,20)	<0,001
IBW (Kg)	57,70 (5,9)	57,7 (5,9)	0,785
Diferença de peso – peso ideal (Kg)	9,0 (9,9)	17,5 (12,7)	<0,001

5.6. Detecção AD / CI / P na comparação CKD-EPI ajustada vs CG ajustada

A CKD-EPI ajustada deteta 31 situações de AD / CI / P a mais que a CG ajustada. O T-Test de todas as variáveis indica que há significância estatística ($p < 0,001$), excetuando-se as variáveis 'idade' ($p = 0,029$), 'altura' ($p = 0,027$) e 'peso ideal' ($p = 0,034$) (Tabela R-7).

Tabela R-7: Comparação entre CKD-EPI ajustada e CG ajustada.

Variável	Discrepância (n=31)	Não discrepância (n=11145)	p-value
Sexo			0,071
Masculino	0,2%	99,8%	
Feminino	0,4%	99,6%	
Idade (anos)	74,5 (7,3)	77,6 (7,8)	0,029
Creatininemia (mg/dL)	1,54 (1,04)	1,02 (0,51)	<0,001
Peso (Kg)	91,4 (15,3)	74,6 (14,1)	<0,001
Altura (cm)	158,5 (10,1)	161,8 (8,2)	0,027
IMC (Kg/m ²)	36,53 (6,28)	28,50 (4,93)	<0,001
SC (m ²)	1,92 (0,20)	1,80 (0,20)	<0,001
IBW (Kg)	55,5 (6,4)	57,7 (5,9)	0,034
Diferença de peso – peso ideal (Kg)	35,9 (13,4)	16,8 (12,7)	<0,001

5.7. Detecção AD / CI / P na comparação CG normalizada vs CKD-EPI normalizada

A comparação entre CG normalizada e CKD-EPI normalizada mostra a detecção de 802 situações de AD / CI / P pela primeira que não foram detetadas pela segunda equação. O T-Test de todas as variáveis indica que há significância estatística ($p < 0,001$), excetuando-se as variáveis 'creatininemia' ($p = 0,029$), 'altura' ($p = 0,004$) e 'peso ideal' ($p = 0,004$) (Tabela R-8).

Tabela R-8: Comparação entre CG normalizada e CKD-EPI normalizada.

Variável	Discrepância (n=802)	Não discrepância (n=10374)	p-value
Sexo			<0,001
Masculino	9,3%	90,7%	
Feminino	5,6%	94,4%	
Idade (anos)	82,1 (7,4)	77,21 (7,7)	<0,001
Creatininemia (mg/dL)	0,98 (0,21)	1,02 (0,53)	0,029
Peso (Kg)	68,3 (11,7)	75,1 (14,2)	<0,001
Altura (cm)	162,6 (8,4)	161,7 (8,2)	0,004
IMC (Kg/m ²)	25,80 (3,64)	28,70 (4,98)	<0,001
SC (m ²)	1,73 (0,17)	1,80 (0,2)	<0,001
IBW (Kg)	58,3 (6,0)	57,7 (5,8)	0,004
Diferença de peso – peso ideal (Kg)	9,9 (9,6)	17,4 (12,8)	<0,001

5.8. Detecção AD / CI / P na comparação CKD-EPI normalizada VS CG normalizada

Foram detetados pela CKD-EPI normalizada 45 alertas de AD / CI / P que a CG normalizada não detetou. O T-Test de todas as variáveis indica que há significância estatística ($p < 0,001$), excetuando-se as variáveis 'creatininemia' ($p = 0,008$), 'altura' ($p = 0,290$) e 'peso ideal' ($p = 0,247$). No caso, com exceção da 'idade' (média menor nas situações de alerta) e 'sexo', quanto maior foi o valor da variável, maior será a deteção de situações de AD / CI / P (Tabela R-9).

Tabela R-9: Comparação entre CKD-EPI normalizada e CG normalizada

Variável	Discrepância (n=45)	Não discrepância (n=11131)	p-value
Sexo			0,024
Masculino	0,2%	99,8%	
Feminino	0,5%	99,5%	
Idade (anos)	71,8 (5,8)	77,6 (7,8)	<0,001
Creatininemia (mg/dL)	1,22 (0,37)	1,02 (0,51)	0,008
Peso (Kg)	92,1 (14,1)	74,6 (14,1)	<0,001
Altura (cm)	160,5 (4,95)	161,8 (8,2)	0,290
IMC (Kg/m ²)	35,78 (5,20)	28,46 (4,93)	<0,001
SC (m ²)	1,95 (0,15)	1,79 (0,18)	<0,001
IBW (Kg)	56,7 (3,5)	57,7 (5,9)	0,247
Diferença de peso – peso ideal (Kg)	35,5 (13,6)	16,8 (12,7)	<0,001

CAPÍTULO V

DISCUSSÃO

V. DISCUSSÃO

O presente estudo teve por principal objetivo comparar a influência das equações de CG e CKD-EPI de estimativa da TFG no ajuste de dose de medicamentos numa coorte real de idosos em cuidados de saúde primários. Os resultados revelaram valores diferentes de TFG estimada consoante a equação utilizada. Isso teve consequências nas recomendações de ajuste de dose dos medicamentos prescritos, particularmente quando os indivíduos apresentavam uma TFG estimada muito próxima dos limites de 60, 45, 30 ou 15 mL/min. Foram identificadas várias variáveis capazes de influenciar os resultados, que devem ser tidas em conta quando se pretende estabelecer, para um dado medicamento, um regime posológico adequado a um doente idoso com comprometimento da função renal.

O presente estudo foi realizado na população idosa de uma USF da Região Centro de Portugal, com características demográficas semelhantes às do restante país. O sexo, apesar de não ser o único determinante, afeta a expectativa de vida e os homens enfrentam uma desvantagem em idades mais avançadas, comparados às mulheres (Bergeron-Boucher *et al.*, 2022). A diferença de idade revela a tendência geral de que as mulheres têm maior longevidade e continuam a viver mais anos do que os homens em Portugal (INE, 2021). Por sua vez, está bem estabelecido na literatura que o aumento da expectativa de vida da população e a condição de multimorbilidade culminam num maior número de pessoas em polimedicação (Lopez-Rodriguez *et al.*, 2020). No presente estudo, o número de medicamentos por cada participante corrobora essa realidade: a alta prevalência de polimedicação em idosos. A média de 6,1 (DP=3,7) medicamentos por utente demonstra que os idosos, independentemente do sexo, têm maior propensão à polimedicação (Wazzan *et al.*, 2018).

Como não havia controle pelo sistema informático sobre a mortalidade dos utentes (sujeito apenas a registo manual), houve necessidade de se criar o critério da antiguidade, o qual correspondeu ao período de tempo entre a data do último contacto que o utente teve com a USF e a data da obtenção dos dados. A média da antiguidade de 3,2 (DP=4,2) anos revelou um expressivo número de utentes que não tiveram contacto com a USF em mais de 2 anos, data que foi utilizada como ponto de corte para o critério de exclusão. Após exclusão desses utentes, a média de idades desceu (e o desvio padrão reduziu), pois foram eliminados os cenários hipotéticos (a idade continuava a ser contabilizada indefinidamente no utente morto). Além da 'idade', não há diferenças significativas entre os incluídos e os excluídos nas restantes variáveis, concretamente 'sexo' e 'número de medicamentos prescritos'.

O perfil de peso e altura da população, depois convertidos em IMC, SC e peso ideal, revela uma população com homens mais altos e em menos situações de sobrepeso do que as mulheres. Isso é importante porque as equações de estimativa da TFG consideram essas variáveis, além do sexo e, portanto, elas vêm a exercer influência sobre os resultados obtidos.

Os resultados da creatininemia sugerem a existência de muitos participantes com algum grau de comprometimento da função renal, o que comprova a necessidade da realização de um estudo como este. De facto, perante uma população idosa e polimedicada, a necessidade de se proceder a um ajuste posológico dos medicamentos deve estar sempre presente.

Diferenças nas equações para estimar a TFG

No contexto de avaliação do perfil de função renal dos participantes, os valores de TFG estimada pelas 4 equações utilizadas no estudo revelaram resultados diferentes entre si. As TFG estimadas por todas elas, sejam médias totais ou por sexo, sugerem o enquadramento da maior parte dos participantes na categoria G2 de TFG da KDIGO, revelando que a maior parte da população apresenta uma função renal levemente diminuída (KDIGO, 2012). Este facto é compatível com o declínio da função renal que acompanha o processo do envelhecimento e, portanto, era de esperar na população idosa do estudo.

Na maioria das áreas geográficas mundiais, a prevalência de DRC é maior entre as mulheres do que entre os homens, verificando-se também, em Portugal, esta tendência (Carrero *et al.*, 2018). Na população do presente estudo, esta tendência também se verificou usando 3 das 4 equações consideradas.

Utilizando a equação de CG ajustada, as TFG dos homens foram consideravelmente superiores à das mulheres. Ao olhar apenas para a creatininemia, mais aumentada, poderia imaginar-se que os homens apresentassem um maior declínio da função renal; no entanto, a equação de CG, ao ter em consideração as variáveis creatinina sérica, idade, sexo e peso, permitiu concluir que as mulheres idosas desta população têm maior declínio da função renal do que os homens. Isto comprova, mais uma vez, a necessidade de se avaliar a função renal a partir dos valores estimados de TFG e não apenas da creatininemia.

A equação de CG normalizada não é uma equação rotineiramente utilizada. No entanto, foi considerada neste estudo para possibilitar a comparação com a CKD-EPI que, por defeito, já vem normalizada. Como era de esperar, a normalização da TFG tendo em consideração a superfície corporal comumente utilizada de 1,73m² influenciou o desempenho da equação de

forma a estimar valores com menor diferença entre si, deixando de se detetar diferença entre homens e mulheres.

No que se refere ao desempenho da equação CKD-EPI ajustada, as estimativas de TFG para os homens também foram superiores às das mulheres, confirmando um menor comprometimento renal na subpopulação masculina. Embora a diferença entre homens e mulheres se tenha mantido quando se utilizou a equação CKD-EPI normalizada, a diferença foi mais reduzida.

Na comparação realizada entre as equações, a equação de CG mostrou médias de TFG inferiores às que foram estimadas pela CKD-EPI, independente de ser ajustada ou normalizada. Essa tendência à estimação de valores mais baixos de TFG pela equação de CG está bem descrita na literatura e é atribuída, essencialmente, à determinação analítica da creatinínemia (Vega & Huidobro, 2021).

Tanto a equação de CG quanto a CKD-EPI, no que diz respeito às equações ajustadas, produzem resultados com maior diferença entre as médias, diferenças essas que se esbatem com as equações normalizadas. Essa diferença pode ser facilmente explicada pelo facto da normalizada ter sido calculada com o valor de superfície corporal padrão de 1,73 m², diminuindo assim a variação entre os indivíduos e permitindo fazer a comparação entre todos. Em seres humanos, a superfície corporal é o principal preditor do tamanho do rim. De facto, os homens tendem a ter rins maiores do que as mulheres. A correção da TFG estimada por uma superfície corporal padrão é comumente realizada na prática clínica com as equações da TFG estimada para estadiamento da função renal (KDIGO, 2012).

As diferentes estimativas de TFG pelas equações consideradas revelam que, independentemente da variação da equação (ajustada ou normalizada), as diferenças são menores em equações de mesma origem. Por outras palavras, CG ajustada e normalizada apresentam valores de TFG mais próximos entre si e inferiores, quando comparados a qualquer uma das variações da CKD-EPI.

Na prática clínica, o peso e a altura individuais devem ser considerados para o ajuste de doses dos medicamentos. De facto, são doentes concretos aqueles que tomam medicamentos concretos, pelo que a TFG estimada deve ser ajustada à superfície corporal real do indivíduo (Carrero *et al.*, 2018; Seiberth *et al.*, 2020). No mundo real, isto é um desafio para os prescritores. Estes, muitas vezes, recorrem a calculadoras informáticas e não sabem exatamente qual equação e em que variação a estão a usar. Os resultados podem não ser coincidentes quando se usam diferentes ferramentas informáticas. O prescritor deve ser

cauteloso na escolha da fórmula utilizada para estimar a função renal, dependendo do que pretende fazer com ela na prática clínica (Szummer *et al.*, 2017; Seiberth *et al.*, 2020).

Análise de Bland-Altman

Depois da análise descritiva das estimativas de TFG dos participantes pelas 4 equações consideradas, procedeu-se à comparação direta das equações pelo método de Bland-Altman, de forma a analisar a concordância destas para um mesmo desfecho (a mesma estimativa de TFG). Os 4 gráficos de dispersão apresentaram normalidade na distribuição dos dados e forte correlação positiva pelo coeficiente de *Pearson* (valor de *r* próximo de 1), o que revela que as 4 equações estão fortemente correlacionadas. No entanto, não se pode dizer se, de facto, há concordância entre elas (Bland & Altman, 1986).

Nas comparações CG ajustada vs CG normalizada e CKD-EPI ajustada vs CKD-EPI normalizada as medianas estão próximas e acima do 0, o que significa que os valores das equações ajustadas apresentam valores de TFG estimadas ligeiramente superiores aos das equações normalizadas. O mesmo não acontece ao comparar equações diferentes, ainda que na mesma variação, em que a mediana está consideravelmente distante e abaixo do 0 (os valores de TFG estimada pela CG ajustada são inferiores aos da CKD-EPI ajustada e os obtidos pela CG normalizada são inferiores ao da CKD-EPI normalizada). Como era de esperar, a comparação das duas variações (ajustada e normalizada) de cada equação origina valores de mediana mais próximos do que a comparação entre equações diferentes, ainda que na mesma variação (ajustada-ajustada e normalizada-normalizada). De toda forma, as quatro comparações mostram que as equações produzem resultados diferentes.

Os gráficos de Bland-Altman das 4 comparações mostram anomalias, ou seja, uma distribuição não homogénea que demonstra uma tendência de erro. Visto que as equações produzem resultados diferentes, nenhuma delas apresenta boa concordância. O alto intervalo entre os dois limites de concordância, como é o caso nos 4 gráficos, implica em baixa precisão de um ou de ambos os métodos. Visualmente, a variabilidade dos dados é inconsistente no intervalo de concordância e em torno da mediana. Em resumo, as análises mostraram que as equações não estão a medir bem o mesmo desfecho.

Considerando que os valores de TFG avaliados são valores estimados e não foi possível, neste estudo, determinar os valores reais (através da medição da TFG com marcadores exógenos), não é possível saber o quão distantes os valores estimados de TFG estão dos valores reais. Isso pode tornar-se clinicamente relevante nas TFG mais baixas, porque o ajuste de dose de medicamentos precisa ser realizado criteriosamente de acordo com o

valor da TFG, que pode estar mascarado devido à tendência de erro do método. Se essa estimativa não refletir bem a realidade do indivíduo, pode ter sérias implicações para a sua saúde. Isso reforça a ideia de que os dois métodos podem e devem ser utilizados na prática clínica diária, mas precisam ser associados a um julgamento clínico individualizado para permitir que o prescritor tenha dados que sustentem a melhor conduta para o tratamento, seja ela mais conservadora ou arriscada no que diz respeito à relação benefício - risco para o doente (Stevens *et al.*, 2009).

Consequências clínicas da aplicação das diferentes equações

A análise dos participantes baseada nas recomendações dos RCMs considerando as diferentes TFG estimadas mostrou que o uso de diferentes equações produz resultados diferentes no que se refere ao ajuste de dose (AD / CI / P). Efetivamente, equações diferentes estimam TFG que geram alertas (baseados nos RCMs) diferentes entre elas. Por outras palavras, nas 8 comparações realizadas entre as diferentes equações foram detetadas discrepâncias no que se refere à recomendação de ajuste de dose, contraindicação ou precaução. Isso pode ter consequências clínicas, particularmente quando a recomendação é para um fármaco de margem terapêutica mais estreita, visto que uma pequena variação da sua concentração plasmática pode estar associada ao desenvolvimento de RAMs (concentração maior) ou inefetividade (concentração menor) (Stevens & Levey, 2009). Esse ajuste de dose torna-se ainda mais relevante clinicamente quando se trata de um doente com valores próximos ao limite de mudança da categoria de estadiamento da função renal, pois ter uma TFG abaixo ou acima do valor limite pode concretizar ou não uma recomendação, a qual pode ser inadequada para a real condição do doente, traduzindo-se num resultado pior de saúde. Pode-se argumentar que as diferenças entre a TFG estimada e a TFG real permanecerão sem consequências práticas se não resultarem em diferentes categorias de função renal (Eppenga *et al.*, 2016). Sendo isso verdade, os prescritores devem estar particularmente atentos àqueles doentes que se situam perto dos limites de mudança de estadiamento, usando as estimativas de TFG disponíveis juntamente com seu melhor julgamento clínico para determinar o regime posológico de um dado medicamento para doentes concretos, particularmente para medicamentos com índice terapêutico estreito ou alta toxicidade (Stevens *et al.*, 2009).

As comparações realizadas permitiram identificar as variáveis capazes de influenciar o resultado obtido. Nas 8 comparações efetuadas entre as equações, as variáveis 'peso', 'IMC', 'SC' e 'diferença de peso real e ideal' – todas elas tendo por base o 'peso' – demonstraram

ter influência em todas as comparações. As variáveis ‘altura’ e ‘peso ideal’ tiveram influência quando a comparação ocorreu entre variações da mesma equação, conforme se considerou a SC real ou não do indivíduo. Depois mostrou também ter influência a variável ‘sexo’, provavelmente associada ao facto de as mulheres terem mais sobrepeso do que os homens.

A influência do IMC no viés da equação de CG já foi descrita anteriormente, embora nem todos os estudos tenham encontrado essa relação (Michels *et al.*, 2010). Isso pode ter grande relevância na prática clínica quando se trata da estimativa da TFG de um doente com sobrepeso. De facto, esse doente tem grande possibilidade de ter ou vir a desenvolver condições clínicas complexas (por exemplo: diabetes e hipertensão) e possivelmente fazer uso de diversos medicamentos.

A comparação que mais detetou alertas foi a comparação entre a CG normalizada e a CKD-EPI normalizada (mais 802 alertas detetados pela CG normalizada), seguida da comparação entre a CG ajustada e a CKD-EPI ajustada (mais 756 detetados pela CG ajustada); por sua vez, a que detetou menos alertas foi a comparação entre a CKD-EPI ajustada e a CG ajustada (mais 31 detetados pela primeira). Pode-se dizer que esses resultados corroboram outros estudos ao revelar que a equação CKD-EPI categoriza menos indivíduos com função renal comprometida do que a equação de CG (Wazzan *et al.*, 2018). As discrepâncias ocorreram em maior parte no parâmetro ajuste de dose (AD), reforçando ainda mais a questão da atenção especial para com os medicamentos de margem terapêutica estreita.

Este estudo levou ao levantamento das recomendações de todos os RCMs dos medicamentos envolvidos e à categorização dessas recomendações em ajuste de dose (AD), contraindicação (CI) e precaução (P). Utilizou-se o RCM porque é o “padrão de ouro” para as características específicas de cada medicamento e de acesso livre a todos. No entanto, e ao contrário do que seria desejável, os RCMs não são claros, sendo difícil a interpretação das informações e categorização das recomendações, variando estas bastante entre os medicamentos. Muitas das recomendações consistem apenas numa advertência geral, sem conselhos específicos sobre como ajustar a dose ou o intervalo entre as tomas (Vidal *et al.*, 2005). Estas recomendações pouco claras dificultam a tomada de decisão clínica, podendo levar a variações posológicas com consequências clínicas negativas, nomeadamente em doentes a fazer uso de antibióticos, anticoagulantes ou analgésicos (McConachie, Shammout & Martirossov, 2020).

Forças e limitações do estudo

O estudo foi realizado numa população com um elevado número de indivíduos, o que trouxe robustez a todas as análises efetuadas. Os dados demográficos, antropométricos e clínicos obtidos estão em concordância com o que se encontra descrito na literatura na faixa etária acima dos 65 anos, o que lhe adiciona ainda mais robustez científica.

Só foram considerados os medicamentos prescritos registados na base de dados, o que não permite saber se haveria mais medicamentos a fazer parte do perfil farmacoterapêutico de cada participante no estudo. Em relação a esses medicamentos, não registados na base de dados, não foi feita nenhuma análise.

Os diversos valores de TFG estimada não foram comparados com a TFG medida de cada doente. De facto, o estudo baseou-se numa base de dados e não no contacto direto com doentes a quem se pudesse fazer a administração de um marcador exógeno que permitisse medir a verdadeira TFG. Assim, não foi possível averiguar qual a equação que melhor estima a TFG dos indivíduos.

Perspetivas futuras

Havendo várias equações que permitem estimar a TFG, a base de dados analisada permite fazer novas estimativas e comparar outras equações utilizadas na prática clínica usando o mesmo método, investigando as consequências clínicas do uso dessas equações no ajuste de doses de medicamentos. Também a distinção entre peso real e peso ideal, enquanto variáveis que influenciam as equações, deverá ser investigada.

Além do RCM, outros instrumentos de deteção de prescrição potencialmente inapropriada em idosos contêm secções de recomendações específicas para deteção de READs (Beers 2019, STOPP/START 2015 e GheOP³S). A base de dados utilizada permite a aplicação desses instrumentos e a averiguação da sua mais-valia na prática clínica.

Finalmente, os resultados destes estudos podem conduzir ao desenvolvimento de uma ferramenta informática de apoio à decisão clínica que, sem causar fadiga de alertas, apresente os alertas necessários e suficientes para ajuste de doses de medicamentos em situações de comprometimento renal tendo em vista a otimização da farmacoterapia dos idosos.

CAPÍTULO VI

CONCLUSÃO

VI. CONCLUSÃO

A gestão da farmacoterapia dos idosos com comprometimento da função renal é complexa e desafiante nos cuidados de saúde primários. As equações de CG e CKD-EPI, tanto nas variações ajustada como normalizada, produzem estimativas diferentes de TFG. Isso tem consequências no ajuste de dose de vários medicamentos, principalmente quando os doentes têm uma TFG muito próxima dos limites de 60, 45, 30 ou 15 mL/min. Adicionalmente, as recomendações dos RCMs muitas vezes são inconclusivas, não facilitando a tomada de decisão clínica.

O presente estudo procurou trazer mais conhecimento sobre esta temática, a partir da análise de uma coorte de indivíduos idosos em cuidados de saúde primários. A análise crítica das equações utilizadas para estimar a TFG e o julgamento clínico devem estar sempre presentes, principalmente em indivíduos polimedicados com comprometimento da função renal, de forma a otimizar a relação benefício-risco da farmacoterapia.

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

COCKCROFT, D.W; GAULT, M.H. - Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**. 1976. 16(1):31-41.

CORSONELLO, A *et al.* - Association between glomerular filtration rate and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients: the role of the estimating equation. **Drugs Aging**. 2011 May 1;28(5):379-90. doi: 10.2165/11588280-000000000-00000. PMID: 21542660.

COUNSELL, SR. *et al.* - Geriatric Resources for Assessment and Care of Elders (GRACE): a new model of primary care for low-income seniors. **J Am Geriatr Soc**. 2006;54(7):1136-41.

CURTIN, D; GALLAGHER, PF; O'MAHONY. - Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. **Ther Adv Drug Saf**. 2019 Feb 13;10:2042098619829431. doi: 10.1177/2042098619829431. PMID: 30800270; PMCID: PMC6378636.

DELANAYE, P *et al.* - CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. **J Am Soc Nephrol**. 2019 Oct;30(10):1785-1805. doi: 10.1681/ASN.2019030238. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31506289; PMCID: PMC6779354.

DENIC, A *et al.* - The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. **J Am Soc Nephrol**. 2017 Jan;28(1):313-320. doi: 10.1681/ASN.2016020154. Epub 2016 Jul 8. PMID: 27401688; PMCID: PMC5198286.

DRELICH, E. *et al.* - The Quality and Reliability of Information in the Summaries of Product Characteristics. **Int J Environ Res Public Health**. 2022 Feb 15;19(4):2185. doi: 10.3390/ijerph19042185. PMID: 35206371; PMCID: PMC8872284.

DORKS, M. *et al.* - Inappropriate Medication in Non-hospitalized Patients with Renal Insufficiency: a Systematic Review. **J Am Geriatr Soc**. 2017;65(4):853-862. <https://doi.org/10.1111/jgs.14809>

DU BOIS, D; DU BOIS, EF. - A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. **Nutrition**. 1989 Sep-Oct;5(5):303-11; discussion 312-3. PMID: 2520314.

EPPENGA, WL. *et al.* - Drug therapy management in patients with renal impairment: how to use creatinine-based formulas in clinical practice. **Eur J Clin Pharmacol**. 2016 Dec;72(12):1433-1439. doi: 10.1007/s00228-016-2113-2. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27568310; PMCID: PMC5110609

EUROPEAN COMMISSION - **A guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)**. Brussels: UE, 2009.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) - **Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function**. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP), 2016. [Acedido a 24 de julho de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function_en.pdf

EUROSTAT. Statistics Explained – **Archive: Estrutura populacional e envelhecimento**. Eurostat, Statistics Explained, 2020. [Acedido a 7 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Archive:Estrutura_populacional_e_envelhecimento#A_percentage_m_de_idosos_continua_a_aumentar

EVANS, M. *et al.* - A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. **Adv Ther.** 2022 Jan;39(1):33-43. doi: 10.1007/s12325-021-01927-z. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34739697; PMCID: PMC8569052.

FERGUSON, TW; KOMENDA, P; TANGRI N. - Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. **Curr Opin Nephrol Hypertens.** 2015 May;24(3):295-300. doi: 10.1097/MNH.000000000000115. PMID: 26066476.

FUSCO, S. *et al.* - Medication-Induced Nephrotoxicity in Older Patients. **Curr Drug Metab.** 2016;17(6):608-25. doi: 10.2174/1389200217666160406115959. PMID: 27048182.

GREIVER, M. *et al.* - Improving care for elderly patients living with polypharmacy: protocol for a pragmatic cluster randomized trial in community-based primary care practices in Canada. **Implement Sci.** 2019 Jun 6;14(1):55. doi: 10.1186/s13012-019-0904-4. PMID: 31171011; PMCID: PMC6551894.

HANLON, JT. *et al.* - Consensus guidelines for oral dosing of primarily renally cleared medications in older adults. **J Am Geriatr Soc.** 2009 Feb;57(2):335-40. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02098.x. Epub 2008 Dec 10. Erratum in: *J Am Geriatr Soc.* 2009 Nov;57(11):2179. Dosage error in article text. PMID: 19170784; PMCID: PMC2640432.

HANLON, JT. *et al.* - Potentially inappropriate prescribing of primarily renally cleared medications for older veterans affairs nursing home patients. **J Am Med Dir Assoc.** 2011

Jun;12(5):377-83. doi: 10.1016/j.jamda.2010.04.008. Epub 2010 Oct 2. PMID: 21450179; PMCID: PMC3102140.

HASHIMOTO, M - New Insight Concerning Therapeutic Drug Monitoring - The Importance of the Concept of Psychonephrology. **Biol Pharm Bull.** 2022;45(7):834-842. doi: 10.1248/bpb.b22-00025. PMID: 35786590.

HONG, CS; SIEGEL, AL; FERRIS TG - Caring for high-need, high-cost patients: what makes for a successful care management program? Issue brief (**Commonwealth Fund**), vol. 19; 2014. p. 1–19.

INKER, LA *et al.* - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. **N Engl J Med.** 2021 Nov 4;385(19):1737-1749. doi: 10.1056/NEJMoa2102953. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34554658; PMCID: PMC8822996.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA - **Conta Satélite da Saúde: Base 2016 (2016-2019Pe)**. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA – **Tábuas de mortalidade para Portugal 2018-2020**. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, 2021.

KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES. Kidney International Supplements - **KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of chronic Kidney Disease improving global outcomes**. Kidney International Supplements, 2012. [Acedido a 7 de Agosto de 2022]. Disponível na internet: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

KELLY, DM. *et al.* - ISN Western Europe Regional Board. International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas: structures, organization, and services for the management of kidney failure in Western Europe. **Kidney Int Suppl** (2011). 2021 May;11(2):e106-e118. doi: 10.1016/j.kisu.2021.01.007. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33981476; PMCID: PMC8084721.

LAVILLE, SM. *et al.* - Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) Study Collaborators. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort. **Br J Clin Pharmacol.** 2018 Dec;84(12):2811-2823. doi: 10.1111/bcp.13738. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30110711; PMCID: PMC6255993.

LEVEY, AS. *et al.* - CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med.** 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006. Erratum in: Ann Intern Med. 2011 Sep 20;155(6):408. PMID: 19414839; PMCID: PMC2763564.

LOPEZ-RODRIGUEZ, JA. *et al.*, - (2020) Potentially inappropriate prescriptions according to explicit and implicit criteria in patients with multimorbidity and polypharmacy. MULTIPAP: A cross-sectional study. **PLoS ONE** 15(8): e0237186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237186>.

MATZKE, GR. *et al.* - Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney Int.** 2011 Dec;80(11):1122-37. doi: 10.1038/ki.2011.322. Epub 2011 Sep 14. PMID: 21918498

MCCONACHIE, Sean; SHAMMOUT, LAYLA; MARTIROSOV, Dmitriy. - Clearance confusion: An exploratory analysis of inpatient dosing discordances between renal estimating equations **Annals of Pharmacotherapy** 2020, Vol. 54(11) 1102–1108

MCHUGH, D; GIL, J - Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. **J Cell Biol.** 2018 Jan 2;217(1):65-77. doi: 10.1083/jcb.201708092. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29114066; PMCID: PMC5748990.

MEKONNEN, AB. *et al.* - Potentially inappropriate prescribing and its associations with health-related and system-related outcomes in hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. **Br J Clin Pharmacol.** 2021 Nov;87(11):4150-4172. doi: 10.1111/bcp.14870. Epub 2021 May 18. PMID: 34008195; PMCID: PMC8597090.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION - **Frequently asked questions about GFR.** New York: USA, 2022

NiCCOLI, T; PARTRIDGE, L. - 2012. Ageing as a risk factor for disease. **Curr. Biol.** 22:R741–R752. 10.1016/j.cub.2012.07.024

NOTHELLE, SK. *et al.* - Factors associated with potentially inappropriate medication use in community-dwelling older adults in the United States: a systematic review. **Int J Pharm Pract** 2019; 27:408–23.

O'MAHONY, D. *et al.* - STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. **Age Ageing.** 2015; 44: 213–218. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145> PMID: 25324330

OKPECHI, IG *et al.* - Prevalence of polypharmacy and associated adverse health outcomes in adult patients with chronic kidney disease: protocol for a systematic review and meta-analysis. **Syst Rev.** 2021 Jul 4;10(1):198. doi: 10.1186/s13643-021-01752-z. PMID: 34218816; PMCID: PMC8256607.

OTTOSSON, Frost C, *et al.* - Cystatin C-based equations for estimating glomerular filtration rate do not require race or sex coefficients. **Scand J Clin Lab Invest.** 2022 Apr;82(2):162-166. doi: 10.1080/00365513.2022.2031279. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35107398.

PAPACOCEA, RI. *et al.* - Kidney aging process and the management of the elderly patient with renal impairment (Review). **Exp Ther Med.** 2021 Mar;21(3):266. doi: 10.3892/etm.2021.9697. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33603873; PMCID: PMC7851660.

PERAZELLA, MA. - Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. **Clin J Am Soc Nephrol.** 2018 Dec 7;13(12):1897-1908. doi: 10.2215/CJN.00150118. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29622670; PMCID: PMC6302342

RAMAN, M. *et al.* - Estimating renal function in old people: an in-depth review. **Int Urol Nephrol.** 2017 Nov;49(11):1979-1988. doi: 10.1007/s11255-017-1682-z. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28913589; PMCID: PMC5643354.

Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referência – **Nefrologia**, 2017 [Acedido a 7 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: https://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2016/10/RNEHR_Nefrologia_Aprovada-19062017.pdf

ROBERTS, DM. *et al.* - Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Application to Rational Design of Dosing Regimens. **Clin J Am Soc Nephrol.** 2018 Aug 7;13(8):1254-1263. doi: 10.2215/CJN.05150418. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30042221; PMCID: PMC6086693.

SALGADO, TM. *et al.* - Clinical relevance of information in the Summaries of Product Characteristics for dose adjustment in renal impairment. **Eur J Clin Pharmacol.** 2013 Nov;69(11):1973-9. doi: 10.1007/s00228-013-1560-2. Epub 2013 Jul 25. PMID: 23884582.

SCHMIDT, IM. *et al.* - Patterns of medication use and the burden of polypharmacy in patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease study. **Clin Kidney J.** 2019 May 24;12(5):663-672. doi: 10.1093/ckj/sfz046. PMID: 31584562; PMCID: PMC6768303.

SCHWANDT, A. *et al.* - Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes. **J**

Diabetes Complications. 2017 Sep;31(9):1376-1383. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.06.016. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28711195.

SECORA, A. *et al.* - Kidney Function, Polypharmacy, and Potentially Inappropriate Medication Use in a Community-Based Cohort of Older Adults. **Drugs Aging.** 2018 Aug;35(8):735-750. doi: 10.1007/s40266-018-0563-1. PMID: 30039344; PMCID: PMC6093216.

SEIBERTH, S. *et al.* - Correct use of non-indexed eGFR for drug dosing and renal drug-related problems at hospital admission. **Eur J Clin Pharmacol.** 2020 Dec;76(12):1683-1693. doi: 10.1007/s00228-020-02953-6. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651616; PMCID: PMC7661404.

SHADDOCK, R; ANDERSON, KV; BEYTH, R. - Renal Repercussions of Medications. **Prim Care.** 2020 Dec;47(4):691-702. doi: 10.1016/j.pop.2020.08.006. Epub 2020 Sep 23. PMID: 33121637.

STEFANI, M; SINGER, RF; ROBERTS, DM. - How to adjust drug doses in chronic kidney disease. **Aust Prescr.** 2019 Oct;42(5):163-167. doi: 10.18773/austprescr.2019.054. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31631931; PMCID: PMC6787303.

STEVENS, LA, *et al.* - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. **Am J Kidney Dis.** 2009 Jul;54(1):33-42. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.03.008. Epub 2009 May 17. PMID: 19446939; PMCID: PMC2756662.

STEVENS, LA; LEVEY, AS. - Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. **J Am Soc Nephrol.** 2009 Nov;20(11):2305-13. doi: 10.1681/ASN.2009020171. Epub 2009 Oct 15. Erratum in: J Am Soc Nephrol. 2016 Jul;27(7):2216. PMID: 19833901.

SZUMMER, K. *et al.* - Disease Epidemiology Collaboration, the Modification of Diet in Renal Disease study and the Cockcroft-Gault equation in patients with heart failure. **Open Heart.** 2017 Jun 8;4(2):e000568. doi: 10.1136/openhrt-2016-000568. PMID: 28761677; PMCID: PMC5515135.

TESFAYE, WH. *et al.* - Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: A systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions. **Int J Clin Pract.** 2017 Jul;71(7). doi: 10.1111/ijcp.12960. Epub 2017 May 23. PMID: 28544106.

TRAYNOR, J *et al.* - raynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG. How to measure renal function in clinical practice. **BMJ**. 2006 Oct 7;333(7571):733-7. doi: 10.1136/bmj.38975.390370.7C. PMID: 17023465; PMCID: PMC1592388.

UNITED NATIONS - **World Population Aging 2019: Highlights**. New York: USA, 2022

VERBEECK, RK; MUSUAMBA, FT. - Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. **Eur J Clin Pharmacol** **65**, 757–773 (2009). <https://doi.org/10.1007/s00228-009-0678-8>

VEGA, Jorge; HUIDOBRO E, Juan Pablo. - Evaluación de la función renal en adultos mayores. **Rev. méd. Chile**. 2021, vol.149, n.3 [citado 2022-07-26], pp.409-421. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872021000300409&lng=es&rm=iso. ISSN 0034-9887. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021000300409>.

VIDAL, L. *et al.* - Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. **BMJ**. 2005 Jul 30;331(7511):263. doi: 10.1136/bmj.38476.471088.3A. Epub 2005 May 19. PMID: 15905228; PMCID: PMC1181265.

VINHAS, J. *et al.* - Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors, and Risk of End-Stage Renal Disease: Data from the PREVADIAB Study. Vinhas J. *et al.* **Nephron Clin Pract** 2011;119:c35–c40.

WAZZAN, A. *et al.* - Development and Application of the GheOP³S-Tool Addendum on Potentially Inappropriate Prescribing (PIP) of Renally Excreted Active Drugs (READs) in Older Adults with Polypharmacy. **Drugs Aging** 2018 (35): 343-364.

WINTER, MA; GUHR, KN; BERG, GM - Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation. **Pharmacotherapy**. 2012 Jul;32(7):604-12. doi: 10.1002/j.1875-9114.2012.01098.x. Epub 2012 May 10. PMID: 22576791.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - **The Challenges of a changing world. The World Health Report 2008 - Primary Health Care (Now More Than Ever)**. Geneva: World Health Organization, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - **Global Health and Ageing**. Geneva: World Health Organization, 2011.

WOUTERS, Olivier. J *et al.* - Early chronic kidney disease: diagnosis, management and models of care. **Nature Reviews Nephrology** **11**, 491 (2015).